

Thesis
Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

MARBURG

1969

Funktionelle und biochemische Analysen einiger coronargefäßerweiternder Stoffe

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Horst Reichwein

aus Schlitz/Hessen

Marburg 1969

Funktionelle und biochemische Analysen
einiger coronargefäßerweiternder Stoffe

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Horst Reichwein

aus Schlitz/Hessen

Marburg 1969

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 2. 6. 1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr.rer. nat. P.Karlson
Referent: Prof. Dr. W. Schmid
Correferent: Prof. Dr. W. Kunz

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>A Einleitung</u>	1
<u>B Methodischer Teil</u>	4
I Tiermaterial	
1. Tierhaltung	4
2. Tierernährung	4
II Präparate und Applikation	5
1. Dipyridamol (Persantin)	5
2. Adenosin	5
3. Recosen	5
III Tierversuche	6
1. Narkose	6
2. Beatmung	6
3. Operation	7
4. Definierte Erstickung	9
IV Gewebeentnahme und Extrakterstellung	12
V Bestimmung der Substrat- und Metabolitkonzentrationen	15
VI Statistische Auswertung der Substrat- und Metabolit-Konzentrationen	23
VII Beschreibung von Aufbau und Funktion der physiologischen Meßsysteme	30
VIII Ableitung der Formeln zur Berechnung der physiologischen Ergebnisse	43
<u>C Experimenteller Teil</u>	55
I Pharmakologische Beeinflussung des Energiestoffwechsels im Myocard	55
1. Veränderungen der Metabolitkonzentrationen und der Gehalte an energiereichen Phosphaten durch Hypoxie	55
a. Versuchstiere: Ratten	56
b. Versuchstiere: Meerschweinchen	59

2. Beeinflussung hypoxiebedingter Energie-Stoffwechsel-Veränderungen im Ratten-Myocard durch Dipyridamol	61
a. 10 Minuten Einwirkungsdauer von Dipyridamol	62
b. 1 Stunde Einwirkungsdauer von Dipyridamol	63
c. 12 Stunden Einwirkungsdauer von Dipyridamol	64
d. 12-stündige Einwirkung von Dipyridamol auf den Energie-Stoffwechsel des nicht erstickten Ratten-Myocard	66
3. Beeinflussung des Energiestoffwechsels durch Dipyridamol im Meerschweinchen-Myocard	66
a. Beeinflussung des Energie-Stoffwechsels optimal beatmeter Meerschweinchen durch Dipyridamol	67
b. Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechselveränderungen durch einstündige Dipyridamol-Einwirkung	69
c. Beeinflussung der hypoxiebedingten Stoffwechselwirkungen durch 12 Stunden dauernde Dipyridamol-Einwirkung	70
4. Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechselveränderungen durch coronarerweiternde Nucleoside bei Ratten und Meerschweinchen	70
a. Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechselveränderungen durch Adenosin bei Ratten	72
b. Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechselveränderungen durch Recosen bei Ratten	73
c. Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechselveränderungen durch Recosen bei Meerschweinchen	75
5. Veränderungen des Energiestoffwechsels durch Einwirkung der Testsubstanz Ra 433 am nicht hypoxischen Rattenherzen	75
II Pharmakologische Beeinflussung der Herzfunktion	78
1a. Untersuchung der Herzfunktion bei optimal beatmeten Tieren und zeitlicher Verlauf der physiologischen Parameter während mehrfacher i.v. Infusionen von Ringerlösung (Vorversuche)	78

b. Wirkung von Dipyridamol-Infusionen auf die Herzfunktion	79
c. Wirkung von Dipyridamol bei 12-stündiger Voraussgabe	82
d. Wirkung der Testsubstanz Ra 433 bei i.v.-Infusion	82
e. Wirkung von Adenosin-Infusionen	92
f. Wirkung von Recosen-Infusionen	94
2. Untersuchungen der Herzfunktion bei erstickten Tieren	101
a. Zeitliche Veränderungen der physiologischen Parameter unter Hypoxie	104
b. Beeinflussung hypoxiebedingter Funktionsveränderungen durch 12-stündige Dipyridamol-Einwirkung	105

D Diskussion

I. Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechsel-Veränderungen durch Pharmaka	112
1. Hypoxiebedingte Stoffwechsel-Veränderungen	113
2. Dipyridamol	113
3. Adenosin	117
4. Recosen	117
II Beeinflussung der Herzfunktion durch Pharmaka am Normaltier	118
1. Dipyridamol	119
2. Testsubstanz Ra 433	120
3. Adenosin	120
4. Recosen	121
III Veränderungen der Herzfunktion unter Hypoxie	122
1. Erstickungsverlauf	122
2. Wirkung von Dipyridamol auf den Erstickungsverlauf	123

<u>E Zusammenfassung</u>	127
--------------------------	-----

<u>F Anhang</u>	130
-----------------	-----

<u>G. Literaturverzeichnis</u>	151
--------------------------------	-----

A. EINLEITUNG

Das Pyrimidin-Derivat, Dipyridamol (2,6-Bis-diaethanolamino-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d)-pyrimidin, Persantin®) wurde wegen seiner ausgeprägten coronargefäßerweiternden Wirkung (Kadatz) 1959 in die klinische Therapie der Coronar-Insuffizienz eingeführt.

Eingehende Analysen der Herzfunktion zeigten schon früh, daß das Präparat noch andere über die Gefäßerweiterung hinausgehende Wirkungen auf die Motorik und auf den Energiestoffwechsel des Herzmuskels besitzt. (Wezler, Fleckenstein u.a.)

Bei jedem Herzen kann durch Überlastung, toxische Schädigung oder Hypoxie eine energetische Insuffizienz herbeigeführt werden. Von mehreren Untersuchern (Siess, Fleckenstein) wurde übereinstimmend gefunden, daß unter Persantin-Einwirkung die Herzen ihr Energiepotential länger auf einem höheren Niveau halten können, was sich u.a. in einer gesteigerten Kontraktionsleistung zeigte.

Als Ursache dieser Dipyridamol-Wirkungen sind drei Mechanismen zu diskutieren:

1. Es ist denkbar, daß es durch die persantinbedingte Erweiterung der Coronargefäße bei Überlastung und in geringem Maße auch bei Hypoxie zu einer verbesserten O₂-Versorgung des Myocards kommt, und so eine beschleunigte Restitution energiereicher Phosphate erfolgt.
2. Dipyridamol führt bei einigen Tierspecies (Meerschweinchen und Hund) zu einer Frequenzverminderung. Bekanntlich hat eine Frequenzsteigerung einen Anstieg des Energieverbrauches bei gleichzeitiger Senkung des Wirkungsgrades zur Folge. Die positive Wirkung von Persantin auf das Energiepotential des Herzens könnte über eine Frequenzverminderung, die eine Ökonomisierung der Herzfunktion verursacht, bedingt sein.

3. Eine große Zahl experimenteller Befunde sprechen dafür, daß Dipyridamol unmittelbar in Reaktionen des Energiestoffwechsels einzugreifen vermag. Darauf deutet der Nachweis einer verstärkten Synthese energiereicher Phosphate in in vitro-Systemen durch gesteigerten Substratumsatz (Kunz, Siess, Schmid, Voss, Schoen) oder durch Erhöhung der oxydativen Phosphorylierungs-Kopplung in der Atmungskette hin (Laudahn).

Bei den bisher durchgeführten Untersuchungen wurden entweder nur die funktionellen Wirkungen beim Ganztier bzw. am isolierten Herzpräparat oder in getrennten Anordnungen die biochemischen Wirkungen beobachtet. Eine Klärung der Frage, welche der drei genannten Mechanismen die alleinige oder die überwiegende Bedeutung hat, ist jedoch nur möglich, wenn der durch die Herzleistung bedingte Energieverbrauch und die Stoffwechselmechanismen der Energiebildung gleichzeitig unter gleichen Bedingungen am gleichen Objekt bestimmt und quantitativ verglichen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb bei Ratten und Meerschweinchen in vivo am Herzen bei geschlossenem Kreislauf die zur Beurteilung der Herzleistung erforderlichen Parameter durch synchrone Registrierung von EKG, Blutdruck, Strömungsgeschwindigkeit des Aortenblutes und Schlagvolumen gewonnen. Gleichzeitig verschafften wir uns Einblick in den Energiestoffwechsel, durch biochemische Bestimmungen der Metabolitkonzentrationen und der Gehalte an energiereichen Phosphaten in der Herzmuskelzelle. Wir erhielten durch Gefrierstopppentnahme⁺⁾ der Herzen das biochemische Substrat welches dem registrierten funktionellen Zustand der Herzen unmittelbar vor der Herzentnahme entspricht.

Mit dem beschriebenen Versuchsaufbau verglichen wir Tiergruppen, die sich in der Art der Beatmung und der medikamentösen Vorbehandlung unterschieden. Das Ziel unserer Versuche war es, die physiologischen und biochemischen Reaktionen des Herzens auf die Applikation von Dipyridamol unter den Bedingungen einer definierten Erstickung zu untersuchen.

⁺⁾ nach Wollenberger

Die Wirkung von Persantin wird nach den Befunden von Gerlach und vielen Autoren dahingehend gedeutet, daß es nicht direkt, sondern über eine durch Fermenthemmung bedingte Anhäufung von Adenosin in der Herzmuskelzelle die Herzfunktion, beeinflußt. Ein Anstau von Adenosin im Herzen würde die Coronar- und Frequenz-Wirkung von Persantin erklären, da dieser Effekt des Adenosin schon lange bekannt ist. Aus diesem Grund wurde auch Adenosin in unsere Untersuchungen mit einbezogen.

Als drittes Mittel wurde ein Gesamtherzextrakt (Recosen[®]) geprüft. Nach den Angaben der Hersteller enthält das Präparat neben Adenosin noch eine Reihe anderer Purinkörper. Es war von Interesse, ob das Präparat auch Wirkungen zeigt, die über den Nucleosid-Gehalt allein hinausgehen.

B. METHODISCHER TEIL

I. Tiermaterial

Als Versuchstiere dienten uns männliche Ratten und Meerschweinchen. Die 280 - 380 g schweren Ratten waren Tiere des Spragne-Dawley Inzuchtstammes aus der Tierzuchtteilung der Firma Dr. Karl Thomae, Biberach. Die Meerschweinchen mit einem Gewicht von 450 - 550 g stammten von einem örtlichen Händler.

1. Tierhaltung:

Unsere Versuchstiere wurden im Institut in klimatisierten Räumen bei 22°C, 55 - 60 % rel. Luftfeuchtigkeit, guter Belüftung (kaum Geruch) und künstlicher Beleuchtung mit 12 Stunden Tag-Nacht-Rhythmus gehalten. Die Spragne-Dawley Ratten saßen zu je 2 - 3 Tieren in 40 x 25 x 15 cm großen Makrolon-Wannen auf Spreu. Die glasklaren Boxen waren abgedeckt mit verzinkten Stahlgitterdeckeln, durch welche die Tiere beliebig fressen und trinken konnten.

Die Meerschweinchen lebten zu je 10 - 20 Tieren in ca. 3 qm großen Ställen bei Tageslicht.

Wöchentlich wurden die Ställe und Boxen gereinigt und mit neuem Spreu versehen. Der Mindestaufenthalt der Tiere in unserem Institut vor ihrer experimentellen Verwendung betrug 10 Tage.

2. Tierernährung:

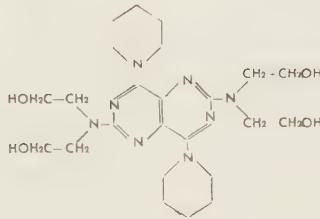
Die Ratten wurden mit Alleindiät-Trockenfutter der Firma Altrogge, Brackwede, Altromin-R und mit Leitungswasser ernährt. Die Meerschweinchen bekamen Altromin-Ms, zusätzlich Grünfutter und Heu, sowie Leitungswasser.

II. Präparate und Applikation

Wir untersuchten die Wirkung folgender Substanzen:

- 1) Dipyridamol (Persantin[®])
- 2) Adenosin
- 3) Gesamtherzextrakt (Recosen[®])

1. Dipyridamol = 2,6-Bis-diaethanolamino-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d)-pyrimidin



Molekulargewicht: 500

Dipyridamol wurde als gebrauchsfertige, handelsübliche 0,5 %ige Persantin-Injektionslösung bezogen.

2. Adenosin-lösten wir in einer Konzentration von 0,1 % in aqua bidest und stellten die Lösung mit 1/150 m Phosphatpuffer auf pH 7,4 ein.
3. Recosen-Injektionslösung ließen wir vom Hersteller, der Firma Robapharm, Basel - Freiburg i.Br., eigens frei von Konservierungsmitteln (Kresol) bereiten. Eine Analyse der Lösung auf Purinkörper ergab:

Gehalte von RECOSEN an Purinkörpern

Adenin	0,100 mg/ml
Adenosin	0,100 mg/ml
AMP	0,250 mg/ml
Inosin	2,800 mg/ml
Hypoxanthin	1,800 mg/ml
Uridin	0,250 mg/ml
Guanosin	0,170 mg/ml
Uracil	0,120 mg/ml

Zur Prüfung der akuten Wirkung injizierten wir die Lösungen während des Versuchs maschinell mit dem Infusionsgerät der Fa. Braun, Melsungen, über einen Vena-jugularis-externa-Katheter mit den Geschwindigkeiten 0,06 ml/min, 0,12 ml/min und 0,25 ml/min. Bei Vorbehandlung wurden die Präparate eine, bzw. zwölf und eine Stunde vor Versuchsbeginn intraperitoneal (i.p.) injiziert.

III. Tierversuche

(Narkose, Beatmung, operative Maßnahmen und definierte Erstickung)

1. Narkose:

Als Narkotika wurden Pentobarbital-Natrium (Nembutal[®]) in 5%iger handelsüblicher Injektionslösung und einer 25%igen Urethan-Wasser-Lösung intraperitoneal (i.p.) injiziert.

Die Dosierung betrug bei Nembutal 0,04 - 0,1 g/kg, bei Urethan 1 - 2 g/kg. Bei jeder Narkose mußte in den genannten Bereichen individuell dosiert werden, tief genug, um die Art. carotis katheterisieren zu können, aber nicht so tief, daß das Atemzentrum beeinträchtigt wurde.

2. Beatmung:

Wenn die Tiere zufriedenstellend narkotisiert waren, wurden sie auf einem kleinen OP-Tisch auf wärmeisolierendem Schaumstoff in Rückenlage fixiert. Als erste Maßnahme wurden die EKG-Elektroden in Form von Nadeln in die Extremitäten eingestochen. Wir registrierten die zweite Ableitung. Durch einen Kragenschnitt legten wir die Trachea frei und banden einen Polyäthylen-(PE)-Schlauch von 30 mm Länge und 1,77 mm Lumen-Durchmesser ein. Diese Trachealkanüle verbanden wir mittels 20 mm flexiblen Gummischlauches mit der Olive an dem sich weitenden Glasrohr der Beatmungspumpe nach Schuler (Fa. B. Braun, Melsungen).

Vor Versuchsbeginn stellten wir die Beatmungspumpe auf eine Frequenz von 60/min und ein Atemzugvolumen von 2 ml ein. Zur Kontrolle des Atemzugvolumens schlossen wir eine graduierte 5 ml-Injektionsspritze mit dem Konus an die Pumpe an und hängten den Spritzen-Zylinder ohne Kolben in ein mit Wasser gefülltes Becherglas. Bei dieser Anordnung konnten wir die Wassersäule in dem Spritzenzylinder um ein ablesbares Volumen auf- und abpendeln sehen.

3. Operation:

Das Ziel unserer operativen Maßnahmen war es, die Tiere zu beatmen, den Blutdruck blutig, möglichst herznah zu messen und an der Aorta ascendens einen elektromagnetischen Durchfluß-Meßkopf (Flowkopf) anzulegen (Abb. 2 und 7).

Am linken Ende des Kragenschnittes beginnend durchtrennten wir das Fell entlang der linken Hals- und Thoraxseite in kaudaler Richtung; dann führten wir den Schnitt weiter quer über das Abdomen auf die rechte Seite. Nun präparierten wir das Fell von Thorax und vom Epigastrium ab, so daß das beschriebene Gebiet wie beim Öffnen eines Mantels freilag. Nun suchten wir stumpf vorgehend in der rechten Halsloge die Art. carotis communis auf, lösten von dieser den Nervus vagus ab und unterbanden das Gefäß cranialwärts. Dann katheterisierten wir den Carotisstumpf in entgegengesetzter Stromrichtung mit einem Polyäthylen-(PE)-Schlauch. Vor Eröffnen der unter Druck stehenden Carotis mußte diese möglichst weit herzwärts mit einer kleinen Klemme komprimiert werden. Der Katheter wurde vorher schräg angeschnitten, jedoch durfte keine scharfe Spitze entstehen. Der Außendurchmesser des PE-Schlauches durfte bis ca. 150 % des Durchmessers der unter Druck stehenden A. carotis betragen. Nach einiger Übung konnten wir den beschriebenen relativ starken Schlauch bis nahe an den Aortenbogen vormassieren. Eine Ligatur fixierte den Katheter in dieser Lage.

Wir benutzten als Katheter Polyaethylen-(PE)-Schläuche von maximal 100 mm Länge und folgenden Außen- und Innendurchmessern:

PE 90: 0,86 x 1,27 mm;

PE 160: 1,14 x 1,57 mm.

Der Katheter war über einen Dreiwegehahn mit einem Statham-Druckaufnehmer P 23 Db verbunden. Das ganze System konnte während der Versuche beliebig mit Flüssigkeit durchspült werden (siehe Abb. 5). Wir füllten das System mit Ringer-Lösung und einem Zusatz von 50 I.E. Heparin pro ml.

Nach Durchspülen des Katheters mit heparinhaltiger Ringer-Lösung und exakter Überprüfung der Druckschreibung wurde der Thorax folgendermaßen eröffnet: Im 4. Intercostalraum (ICR) links stachen wir mit einer Branche einer Klemme nach Pean parasternal in den Thorax ein, schoben diesen dicht unter dem Sternum zur anderen Seite hinüber und komprimierten das Sternum mit den Arteriae epigastricae superiores und den Arteriae thoracicae internae. Nun durchtrennten wir caudal neben der Klemme das Sternum und beiderseits die Brustwand im 4. ICR links und rechts bis in die vorderen Axillarlinien. Da die entstandene Schnittfläche des Sternums kranial vorher mit dem Pean kompromiert war, wurde jede stärkere Blutung vermieden. Sickerblutungen ließen sich mit dem Thermakauter leicht stillen. Außerdem bot uns der am durchtrennten Sternum hängende Pean eine gute Handhabe für die nun beidseitig folgenden in den Axillarlinien nach cranial bis zum 1. ICR führenden Schnitte durch die gesamte Brustwand.

So ließ sich die vordere Thoraxhälfte mit dem immer noch feststehenden Pean bequem um maximal 90° hochkippen und in dieser Lage an einen kleinen, mit dem OP-Tisch verbundenen Stativ fixieren. Die Stativklammer muß dabei senkrecht zum Tisch stark am Sternum ziehen, um eine Kompression von Trachea und Carotiden durch das Manubrium sterni zu vermeiden. Nun mußte die Aorta ascendens vorsichtig mit einer gewinkelten, kleinen, spitzen Pinzette in der rechten Hand und einer anatomischen Pinzette in der linken Hand

dargestellt werden. Durch zartes Abzupfen der Bindegewebshüllen und des Fettgewebes wurde die Aorta ascendens völlig freigelegt und dann mit der kleinen Pinzette unterfahren, (cave Vorhof!) indem wir die Pinzette ihrer eigenen Federkraft folgen ließen und schließlich völlig losließen, entstand zwischen den Pinzettenbranchen gerade soviel Raum, daß sich ein Flowmeßkopf dazwischen schieben ließ. Da die Aorta durch die Pinzette stark gedehnt, abgelenkt und fast blutleer wurde, war es möglich, diese durch den schmalen Schlitz im Meßkopf elegant hindurchschlüpfen zu lassen. Nach Entfernen der Pinzette und Verschuß des Schlitzes mit dem passenden Keil mußte der Meßkopf so gedreht werden, daß keine Behinderung des Blutstromes in der Aorta durch Abknicken des Gefäßes entstand. Nun fixierten wir den Flowmeßkopf in seiner günstigsten Lage an dem Stativ, das vorher das Sternum gehalten hatte. Letzteres ließen wir wieder um ca. 45° zurückkippen. Vor dem Abdecken des OP-Feldes mit PVC-Folie mußten alle Meßsysteme kontrolliert und gegebenenfalls die Lage von Katheter und Flowmeßkopf verändert werden. Wenn die Messungen eines Versuchs einmal liefen, war es nicht mehr vertretbar am Tier nur das Geringste zu verändern. EKG-, Blutdruck- und Durchfluß-Registrierung mußten vor Beginn der Erstickung einwandfrei arbeiten. Besonders mußte darauf geachtet werden, daß der Flowmeßkopf das Herz in seiner Funktion nicht beeinträchtigte. Nach kontinuierlicher Registrierung der genannten Messungen über einen Zeitraum von mindestens 10 Minuten konnte bei annähernder Konstanz der Kurvenausschläge mit der definierten Erstickung begonnen werden.

4. Definierte Erstickung:

Bei der oben beschriebenen Einstellung der Beatmungspumpe auf 60 Atemzüge pro Minute und ein Atemzugvolumen von 2 ml wurden die Tiere ausreichend beatmet (Haut, Schleimhäute und Organe waren rosarot).

Abb. 1: Zeitplan der Tierversuche

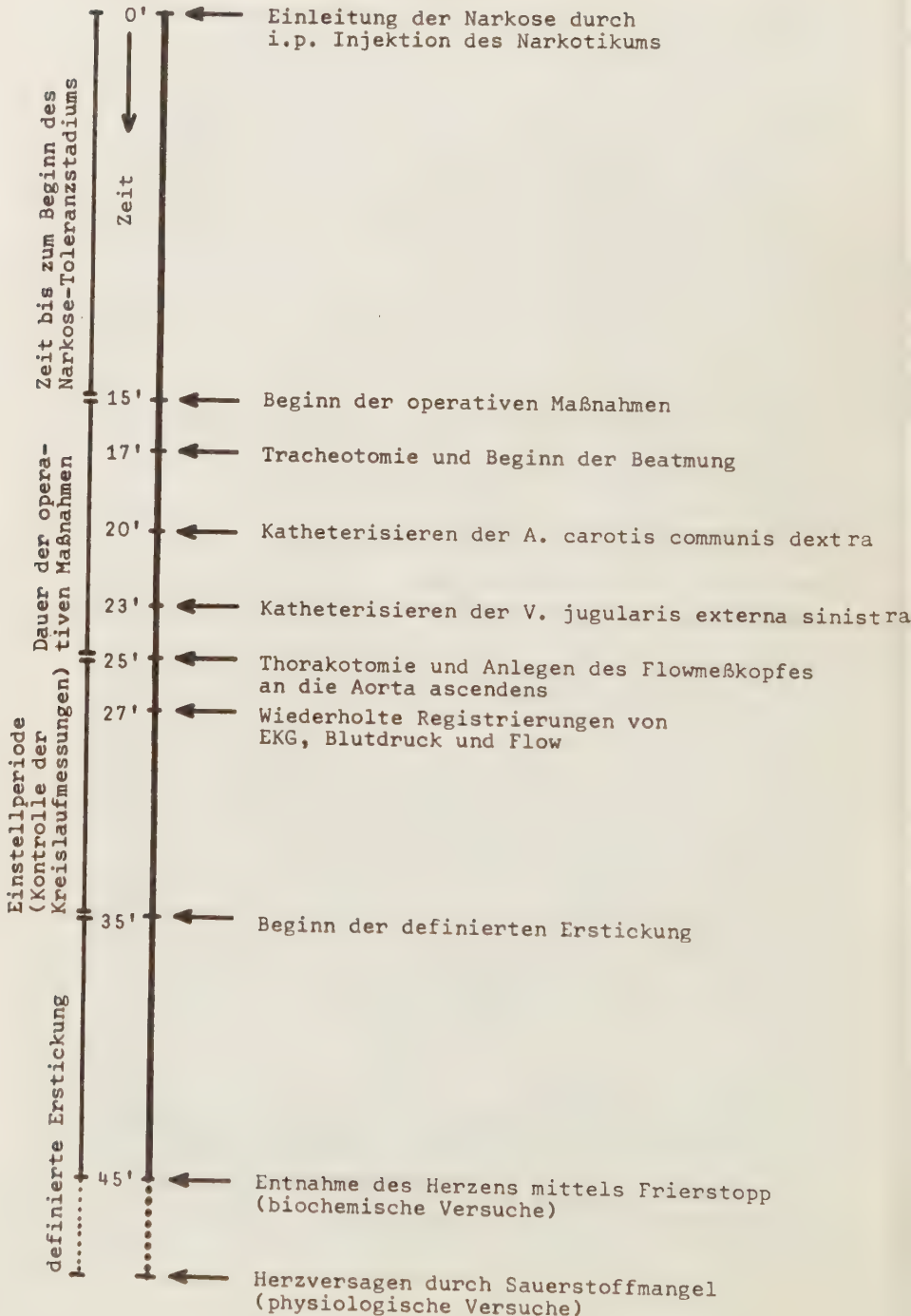
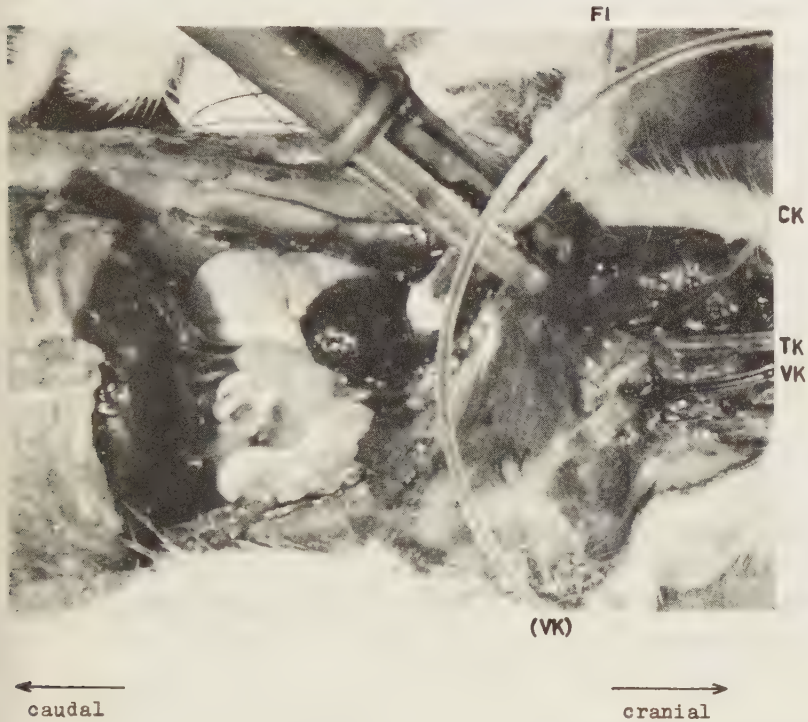


Abb. 2: Operationsfeld



FI = Kabel zum Flow-Meßkopf, der unmittelbar neben dem Herzen die Aorta ascendens umschließt

CK = Katheter in der A. carotis communis dexter

TK = Trachealkanüle

VK = Katheter in der V. jugularis externa sinister

(VK) = Schlinge des Venenkatheters zum Infusionsgerät

Schlossen wir an den Ansaugstutzen der Pumpe einen mit 5 % O_2 + 95 % N_2 gefüllten Douglas-Sack an, so wurden die Versuchstiere zunehmend cyanotisch und starben nach 15 - 35 Minuten.

Bei den biochemischen Versuchen wurden die Herzen nach 10 Minuten definierter Erstickung mittels Gefrierstop entnommen. Das Gasgemisch entnahmen wir einer 40 Liter-Stahlflasche, die wir mit 5 % O_2 + 95 % N_2 hatten füllen lassen. Die O_2 -Konzentration des Gemisches ließen wir mit dem Oxytest-Gerät der Firma Hartmann & Braun, Frankfurt, nachprüfen und erhielten als Ergebnis eine O_2 -Konzentration von 5,5 % $\pm$ 0,2 %. Mit einer auf O_2 -Gehalt getesteten Füllung dieser Gasflasche konnten wir sämtliche Versuche durchführen.

IV. Gewebeentnahme und Extrakterstellung

Exakt 10 Minuten nach Beginn der definierten Erstickung entnahmen wir die Herzen durch Frierstop mit der Frierstopzange nach Wollenberger. Wir bewahrten die gefrorenen Herzen in nummerierten Dös'chen in flüssigem Stickstoff auf bis alle Tierversuche beendet waren.

Die unmittelbar folgende Extrakterstellung fand ausschließlich im Kühlraum bei + 4°C statt. Dazu waren folgende Geräte und Lösungen nötig:

- 1) ein 10 l-Dewar-Gefäß, gefüllt mit flüssigem N_2 ,
- 2) ein Tablettiergerät,
- 3) ein Topf für das Tablettiergerät,
- 4) ein Hammer (2 kg),
- 5) 1 Paar dicke Lederhandschuhe,
- 6) eine anatomische Pinzette,
- 7) ein Ultra-Turrax ($\varnothing$ 18 mm),
- 8) ein pH-Meter,
- 9) eine Tischzentrifuge für max. 15 000 U/min,
- 10) sechs Potter-Gefäße (Innendurchmesser 18 mm),
- 11) ein Kühlbad für ein Potter-Gefäß,
- 12) zwölf Zentrifugenbecher,
- 13) sechs 50 ml Bechergläser,

- 14) sechs Reagenzgläser,
- 15) ein 10 ml Standzylinder,
- 16) eine Spritzflasche mit aqua bidest,
- 17) 6%ige Perchlorsäure,
- 18) 50%ige KOH,
- 19) 1 n KOH,
- 20) 1 n HCl,
- 21) ein Magnetrührgerät,
- 22) sechs kleine Magnetsteinchen,
- 23) Pipetten,
- 24) Schutzbrille.

Vor Versuchsbeginn überprüften wir im Kühlraum die Vollständigkeit der oben aufgeführten Dinge, denn alle Gegenstände und Lösungen mußten zur Extrakterstellung eine Temperatur von 4°C haben.

Täglich hatten wir 4 oder 6 eingefrorene Herzen in Perchlorsäure zu extrahieren. Zuerst wurde das kühle Tablettiergerät gut getrocknet und in dem zugehörigen Topf mit flüssigem Stickstoff auf eine sehr niedrige Temperatur gebracht. Die nun unter 1 - 7 aufgeführten Arbeitsgänge wurden bei allen Herzen durchgeführt.

1. Tablettieren:

Das tiefgefrorene Herz wurde in den unter flüssigem Stickstoff stehenden Zylinder des Tablettiergerätes gelegt, der Stempel daraufgesteckt und mit dem Hammer kräftig zuschlagend zu einer Tablette geformt. Vorsicht: Brille aufsetzen!

2. Homogenisieren:

Ein mit 8 ml 6%iger Perchlorsäure gefülltes Pottergefäß wurde in das Kühlbad gehängt. Nun warfen wir die kalte Herztablette in das jeweilige Pottergefäß und führten den laufenden Ultraturrax darin dreimal auf und ab.
Ziel: Zerkleinerung aller Muskelzellen.

3. Zentrifugieren:

Wir gossen den Inhalt der Potter-Gefäße in Zentrifugenbecher um und zentrifugierten bei 15 000 U/min den Zelldetritus ab.

4. Neutralisieren:

Den Überstand aus den Zentrifugenbechern gossen wir vollständig in die 50 ml Bechergläser und neutralisierten unter pH-Kontrolle mit KOH (zuerst mit 50%iger KOH bis pH 2,0, dann weiter bis pH 7,0 mit 1 n KOH). Dabei fiel KClO_4 als weißer Niederschlag aus.

5. Zentrifugieren:

Den neutralisierten Extrakt gossen wir möglichst quantitativ in neue Zentrifugenbecher und sedimentierten die letzten Reste KClO_4 , Glycogen und mögliche Verunreinigungen in der Ultrazentrifuge bei 30 000 U/min und 10 Minuten Laufzeit.

6. Volumen auffüllen:

Den Überstand füllten wir in 10 ml Meßzylinder und ergänzten das Volumen mit aqua bidest auf 10 ml. In beschrifteten Reagenzgläsern kamen die neutralisierten, klaren Extrakte sofort in den Kühlbehälter am biochemischen Arbeitsplatz. Ohne Aufenthalt begannen wir mit den Metabolit-Bestimmungen.

7. Bestimmung des Herztrockengewichtes:

Der Zelldetritus, der als Niederschlag beim ersten Zentrifugieren zurückgeblieben war, wurde in einem Vakuum-Trockenschrank mindestens 3 Stunden getrocknet und anschließend gewogen. Auf diese Trockengewichte bezogen wir später unsere Metabolitkonzentrationen.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese Gewichte etwas niedriger liegen, als dem einfachen Trocknen des Gewebes entsprechen würde, da wir aus dem Zelldetritus wägbare Mengen extrahiert haben.

V. Bestimmung der Substrat- und Metabolitkonzentrationen

Wir bestimmten die molaren Konzentrationen der weiter unten genannten Substrate und Metabolite in den Herzmuskel-Extrakten nach der enzymatischen Methode von Warburg und Bücher, die auf der Veränderung der Absorptionsmaxima von DPNH und TPNH bei einer Wellenlänge von 340 mμ beruht. Da DPNH und TPNH stöchiometrisch mit den Substraten umgesetzt wird, entspricht die gemessene Umsetzung eines Mols DPNH bzw. TPNH einem Mol des jeweiligen an der Reaktion beteiligten Substrates. (Ausnahme: Bei der Bestimmung von FDP und AMP entsprechen je 1/2 Mol FDP bzw. AMP 1 Mol DPNH bzw. TPNH.) Uns standen zwei gleiche Geräteeinheiten zur Verfügung, bestehend aus je einem Photometer Eppendorf mit Transformationsstufe (TE-Wandler) und Schreiber. Wir arbeiteten mit Licht der Hg-Emissionsbande bei 366 mμ Wellenlänge und 2 cm Halbmikro-Küvetten. Nach der Endwert-Methode bestimmten wir die Differenz der Extinktionen vor Beginn und nach Ablauf der durch das jeweilige Enzym katalysierten Reaktion.

Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz besteht folgende Beziehung:

$$\log I_0/I = \Delta E = \epsilon \cdot c \cdot d \quad (1)$$

I_0 = Intensität des einfallenden Lichtes

I = Intensität des aus der Meßküvette austretenden Lichtes

ϵ = molarer Extinktionskoeffizient (cm²/Mol)

c = Konzentration des lichtabsorbierenden Stoffes (Mol/ml)

d = Schichtdicke der Meßküvette (cm)

Außer diesen Größen gehen noch folgende Begriffe in die Rechnung ein:

$$\Delta E = \log I_0/I$$

V = Volumen des Testansatzes (ml)

GV = Gesamtvolumen des Extraktes (ml)

v = Testvolumen oder Extraktvolumen in einem Testansatz (ml)

TG = Trockengewicht des extrahierten Herzmuskels (g)

Auflösen der Gleichung (1) nach c ergibt:

$$c = \Delta E / \epsilon \cdot d \text{ (Mol/cm}^2 \cdot \text{cm)} \quad (2)$$

Die zu bestimmende Menge Substrat befindet sich verdünnt im Volumen des Ansatzes V (ml). In den Testansatz ist aber nur das eingesetzte Volumen v (ml) des Extraktes hineingekommen, dessen Gesamtmenge GV (ml) auf das Trockengewicht TG (g) bezogen werden muß.

$$c = \frac{\Delta E \cdot V \cdot GV \cdot 10^9}{\epsilon \cdot d \cdot v \cdot TG} \quad \left(\frac{n \text{ Mol}}{g} \right) \quad (3)$$

Nach dieser Gleichung berechnen wir die Metabolitkonzentrationen aus den Extinktionsdifferenzen ΔE und den Herztrockengewichten TG (g). Wir setzen folgende Größen in Gl. (3) ein und erhalten für die einzelnen Tests verschiedene Formeln.

$$\epsilon_{366\text{m}\mu} = 3,30 \cdot 10^6 \quad (\text{cm}^2/\text{Mol})$$

$$d = 2 \text{ cm}$$

$$GV = 10 \text{ ml}$$

$$V = 1,15 \text{ ml (Test I, IIIa, IIIb, IV)}$$

$$V = 0,7 \text{ ml (Test II)}$$

$$v = 1,0 \text{ ml (Test I, IIIa, IV)}$$

$$v = 0,2 \text{ ml (Test IIIb)}$$

$$v = 0,1 \text{ ml (Test II)}$$

Test I, IIIa, IV:

$$c = \Delta E \cdot 1742 / TG \quad (n \text{ Mol/g}) \quad (4)$$

Test II:

$$c = \Delta E \cdot 10606 / TG \quad (n \text{ Mol/g}) \quad (5)$$

Test IIIb:

$$c = \Delta E \cdot 328 / TG \quad (n \text{ Mol/g}) \quad (6)$$

Zur Berechnung der Konzentrationen von FDP und AMP geht in Gleichung (4) der Faktor $1/2$ ein.

$$c = \Delta E \cdot 871/TG \quad (n \text{ Mol/g}) \quad (7)$$

Bei der praktischen Durchführung der Tests hielten wir uns streng an die Vorschriften von H.U. Bergmeyer u.a.

Tabelle 1:

Aufstellung der biochemischen Tests zur Metabolit-
bestimmung

Test	Abkürzungen	Substrate bzw. Metabolite
I	DAP oder DHAP	Dihydroxyacetonphosphat
	FDP	Fructose-1,6-Diphosphat
	PYR	Pyruvat
II	LAC	Lactat
	GP	x-Glycerin-1-Phosphat
III a	G-6-P	Glucose-6-Phosphat
	F-6-P	Fructose-6-Phosphat
III b	ATP	Adenosin-6-Triphosphat
	CP	Creatinphosphat
IV	ADP	Adenosin-5-Diphosphat
	AMP	Adenosin-5-Monophosphat

In den Reaktionsgleichungen der Tests kommen folgende Substrate und Enzyme vor.

Tabelle 2: Abkürzungen der Substrate und Enzyme

Abkürzungen	Substrate und Enzyme
GAP	Glycerinaldehyd-3-Phosphat
6-PG	6-Phosphogluconat
PEP	Phosphoenolpyruvat
PK	Pyruvatkinase
GDH	Glycerin-1-Phosphat-Dehydrogenase
TIM	Triosephosphat-Isomerase
ALD	Aldolase
LDH	Lactat-Dehydrogenase
ZF od. G-6-P-DH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
PGI	Phosphoglucose-Isomerase
CPK	Creatin-Phosphokinase
HK	Hexokinase

Die in den Testansätzen genannten Enzyme, Substrate und sonstige Lösungen wurden in folgenden Konzentrationen angesetzt:

Tabelle 3:

Abkürzungen	Konzentrationen	Abkürzungen	Konzentrationen
GDH	10 mg/ml	CPK	2 mg/ml
TIM	2 mg/ml	HK	2 mg/ml
Ald	100 mg/ml	MK	2 mg/ml
DPNH	5 mg/ml	PK	2 mg/ml
LDH	5 mg/ml	MgCl ₂	20 mg/ml
DPN	20 mg/ml	Glucose	100 mg/ml
ZF	1 mg/ml	MgSO ₄ ⁺	98,6 mg/ml = 0,4 Mol
TPN	20 mg/ml	KCl	144 mg/ml = 1,3 Mol
PGI	2 mg/ml	PEP ⁺	16,8 mg/ml = 0,01 Mol

⁺MgSO₄, KCl und PEP wurden zu gleichen Teilen gemischt.

Für die Testansätze benötigten wir noch 2 Puffer-Lösungen:

1) TRA-Puffer: pH 7,6

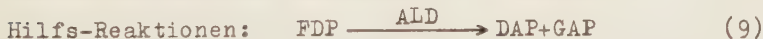
186 g TRA
180 ml 2 n NaOH
360 ml 1 n NaOH
10 g EDTA-Na₂
ad 1 000 ml aqua bidest
einstellen auf pH 7,6

2) MS-Puffer = Hydrazin-Glycin-Puffer: pH 9,5

7,5 g 1 m Glycin
5,2 g 0,4 m Hydrazinsulfat
0,2 g EDTA-Na₂ H₂ . H₂O
in etwas aqua bidest suspendieren
51 ml 2 n NaOH
ad 100 ml aqua bidest

Test I (Th. Bücher, H.J. Hohorst)

Die Bestimmungen von DAP und FDP erfolgt nach den Reaktionen folgender Gleichungen:



Bilanzgleichung zur FDP-Bestimmung:



Im gleichen Ansatz wird Pyruvat nach folgender Indikator-Reaktion bestimmt:



<u>Ansatz:</u>	Extrakt:	1,0 ml	
	TRA-Puffer:	0,1 ml	
	DPNH:	0,05 ml	
	GDH:	0,005 ml	→ $\Delta E = \text{DAP}$
	TIM:	0,005 ml	
	ALD:	0,005 ml	→ $\Delta E = 1/2 \text{ FDP}$
	LDH:	0,005 ml	→ $\Delta E = \text{PYR}$

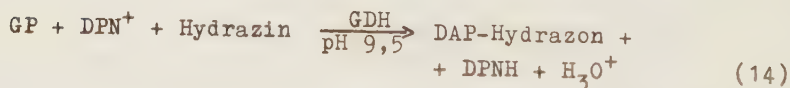
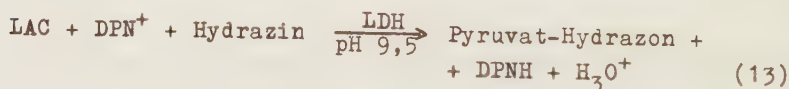
$$V = 1,15 \text{ ml}$$

$$v = 1,0 \text{ ml}$$

In dem beschriebenen Test I bestimmen wir die molaren Konzentrationen von DAP und PYR mit Gl. (4), von FDP mit Gl. (7).

Test II (H.J. Hohorst)

In Test II sollen die Indikator-Reaktionen des Testes I in umgekehrter Richtung ablaufen, d.h. entgegen dem Gleichgewicht. Das alkalische Milieu (pH 9,5) des MS-Puffers nimmt die Protonen, das Hydrazin des Puffers PYR bzw. DAP aus dem Gleichgewicht.



Bei 25°C ist nach 15 Minuten alles GP und nach 30 Minuten alles LAC umgesetzt. Wegen der geringen Reaktionsgeschwindigkeit setzten wir in Eppendorf-Reaktionsgefäßen Null-Ansatz, Leer-Ansatz und Test-Ansätze an und gossen diese erst nach Ende der Reaktion in die Küvette um.

Gegen den Nullansatz ($I_0 = 0,000$) bestimmten wir die Extinktionen des Leer-Ansatzes und der Test-Ansätze.

$$\Delta E = E_{\text{Test}} - E_{\text{Leer}} \quad (15)$$

<u>Ansätze:</u>	Substanzen	Test-Ansatz	Leer-Ansatz	Null-Ansatz
	Extrakt	0,1 ml	-	-
	MS-Puffer	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
	DPN	0,1 ml	0,1 ml	-
	GDH bzw. LDH	0,005 ml	0,005 ml	-
	H ₂ O	-	0,1 ml	0,2 ml

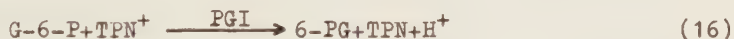
$$V = 0,7 \text{ ml}$$

$$v = 0,1 \text{ ml}$$

Die Konzentrationen von LAC und GP berechneten wir nach Gl. (5).

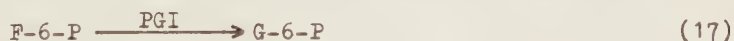
Test III (H.J. Hohorst, W. Lamprecht, Ph. Stein)

Zur Erhöhung der Genauigkeit trennten wir den Test III in zwei Ansätze (IIIIa und IIIIb) auf. Gemeinsam ist beiden die Indikatorreaktion.



Test IIIa

Nach der Indikatorreaktion der Gl. (16) wurde G-6-P und anschließend mit Hilfe der Hilfsreaktion F-6-P bestimmt.



<u>Ansatz:</u>	Extrakt:	1,0 ml	
	TRA-Puffer:	0,1 ml	
	TPN:	0,02 ml	
	MgCl ₂ :	0,02 ml	
	ZF	0,005 ml	→ ΔE = G-6-P
	PGI	0,005 ml	→ ΔE = F-6-P

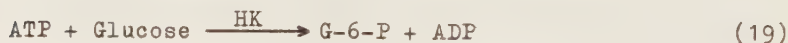
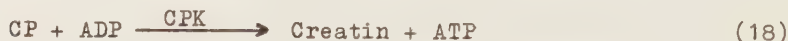
$$V = 1,15 \text{ ml}$$

$$v = 1,0 \text{ ml}$$

Extinktionsdifferenz und molare Konzentrationen stehen im Verhältnis der Gl. (4).

Test IIIb

Aus zwei anderen Hilfsreaktionen wird der Indikatorreaktion der Gl. (16) G-6-P geliefert.



<u>Ansatz:</u>	Extrakt	0,2 ml
	H ₂ O	0,8 ml
	TRA-Puffer	0,1 ml
	TPN	0,02 ml
	MgCl ₂	0,02 ml
	ZF	0,005 ml
	Glucose	0,001 ml

HK	0,005 ml	→	ΔE = ATP
CPK	0,02 ml	→	ΔE = CP

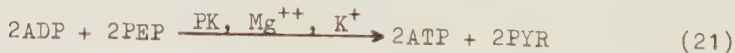
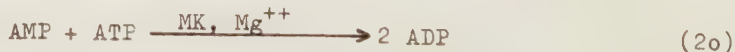
$$V = 1,15 \text{ ml}$$

$$v = 0,2 \text{ ml}$$

Die Konzentrationen berechnen wir nach Gl. (6).

Test IV (H. Adam)

Hier dient die Reaktion der Gl. (12) als Indikator-Reaktion und zur zweiten PȲR-Bestimmung. Das Pyruvat liefern uns folgende Hilfsreaktionen:



<u>Ansatz:</u>	Extrakt	1,0 ml	
	TRA-Puffer	0,1 ml	
	DPNH	0,01 ml	
	LDH	0,005 ml	—————→ $\Delta E = \text{PYR}$
	PEP		
	MgCl ₂	0,01 ml	
	KCl		
	PK	0,005 ml	—————→ $\Delta E = \text{ADP}$
	MK	0,005 ml	—————→ $\Delta E = 1/2 \text{ AMP}$
	V = 1,13 ml	v = 1,0 ml	

Die Konzentrationen von ADP berechneten wir nach Gl. (4),
die Konzentrationen von AMP nach Gl. (7).

VI. Statistische Auswertung der Substrat- und Metabolit- Konzentrationen

Von Januar bis Juli 1967 führten wir sechs Versuchsreihen, mit jeweils zwischen 29 bis 44 Tieren, vier an Ratten und zwei an Meerschweinchen durch. Bei diesen ausschließlich der Metabolit- und Substrat-Bestimmung im Herzmuskel nach 10 Minuten andauernder Erstickung dienenden Versuchen wendeten wir nur Barbituratnarkosen an. Die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe haben wir später verworfen. Für die Versuchsreihen 2, 3 und 6 benutzten wir Ratten, für die Reihe 4 und 5 Meerschweinchen als Versuchstiere. An jedem Versuchstag nahmen wir für jede Versuchsgruppe ein Tier in den Versuch. Wir begannen immer mit einem nicht vorbehandelten Tier und optimaler Beatmung. Dieses Tier bzw. die Versuchsgruppe nannten wir "Normal". Bei dem zweiten ebenfalls nicht vorbehandelten Tier führten wir die unter B, III, 4 beschriebene 10 Minuten dauernde definierte Erstickung durch. Diese Versuchsgruppe nannten wir "Kontrolle". Alle weiteren Versuchsgruppen bezeichneten wir nach der Vorbehandlung. Wenn wir "optimale Beatmung" nicht hinzufügten, bedeutete das, daß die Tiere 10 Minuten definierter Hypoxie ausgesetzt

wurden. Für Versuchsgruppen gleicher Vorbehandlung und gleicher Beatmung führten wir die folgenden Namen ein.

Tabelle 4:

Aufstellung der Versuchsgruppen

Bezeichnungen der Gruppen	Charakteristische Maßnahmen der Gruppen
1. NORMAL	keine Vorbehandlung, optimale Beatmung
2. KONTROLLE (KONTR)	keine Vorbehandlung, definierte Erstickung
3. DIPYRIDAMOL 10' (PEAK)	10 min vor Beginn der definierten Erstickung i.v. Infusion von 7,5 mg/kg Persantin
4. DIPYRIDAMOL 1h (PECH)	1 Stunde vor Versuchsbeginn i.p. Injektion von 60 mg/kg Persantin
5. DIPYRIDAMOL 1h + 12h	12 Stunden und 1 Stunde vor Ver- suchsbeginn je eine i.p. Injektion von 120 mg/kg Persantin
6. DIPYRIDAMOL 1h + 12h optimal beatmet (PECHCN)	Optimale Beatmung, Vorbehandlung wie Nr. 5.
7. RECOSEN 10' (REAK)	10 Minuten vor Beginn der defi- nierten Erstickung i.v. Infusion von 6 ml/kg Recosen
8. RECOSEN 1h (RECH)	1 Stunde vor Beginn des Versuchs i.p. Injektion von 6 ml/kg Recosen
9. ADENOSIN 10' (ADAK)	10 Min. vor Beginn der definierten Erstickung i.v. Infusion von 2 mg/kg Adenosin
10. ADENOSIN 1h (ADCH)	1 Stunde vor Versuchsbeginn i.p. Injektion von 4 mg/kg Adenosin

Bei den Rechnungen mit dem Computer erhielten die Versuchs-
gruppen die in Klammern () stehenden Abkürzungen.

Tabelle 5: Aufstellung der Versuchsreihen und der Versuchsgruppen

Versuchsreihe (VR)	Versuchsgruppe	Anzahl der Versuchstiere
2 (Ratten)	NORMAL	8
	KONTROLLE (KONTR)	8
	DIPYRIDAMOL 10' (PEAK)	5
	DIPYRIDAMOL 1h (PECH)	7
	ADENOSIN 10' (ADAK)	6
	ADENOSIN 1h (ADCH)	5
3 (Ratten)	NORMAL	7
	KONTROLLE (KONTR)	8
	DIPYRIDAMOL 10' (PEAK)	5
	DIPYRIDAMOL 1h (PECH)	6
	RECOSEN 10' (REAK)	11
	RECOSEN 1h (RECH)	7
4 (Meerschweinchen)	NORMAL	6
	KONTROLLE (KONTR)	5
	DIPYRIDAMOL 1h + 12h optimal beatmet (PECHCN)	6
	DIPYRIDAMOL 1h + 12h (PECHCH)	12
5 (Meerschweinchen)	NORMAL	9
	KONTROLLE (KONTR)	10
	DIPYRIDAMOL 1h (PECH)	13
	RECOSEN 1h (RECH)	8
6 (Ratten)	NORMAL	6
	KONTROLLE (KONTR)	6
	DIPYRIDAMOL 1h + 12h optimal beatmet (PECHCN)	6
	DIPYRIDAMOL 1h + 12h (PECHCH)	16

Bei den Rechnungen mit dem Computer erhielten die Versuchsgruppen die in Klammern () stehenden Abkürzungen.

Wie unter V. des methodischen Teils beschrieben wurde, bestimmten wir die molaren Konzentrationen von elf Metaboliten und Substraten im Herzmuskel bei jedem Tier der Versuchsgruppen. Außerdem berechneten wir aus diesen Konzentrationen noch einige Quotienten und eine Summe, die folgende Abkürzungen erhielten:

wissenschaftliche Abkürzungen	Abkürzungen in den Computer-Tabellen
GP/DAP	AG/DH
LAC/PYR	LA/PY
G-6-P/F-6-P	G6/F6
FDP/F-6-P	FD/F6
ATP/ADP	AT/AD
ATP+ADP+AMP	AN (Adenin-Nukleotide)

Wir teilten die Metabolitkonzentrationen, die Quotienten und die Summe in drei Gruppen ein:

1. Gruppe:

G-6-P, F-6-P, FDP, G-6-P/F-6-P, FDP/F-6-P.

2. Gruppe:

DAP, GP, GP/DAP, PYR, LAC, LAC/PYR.

3. Gruppe:

ATP, ADP, AMP, ATP/ADP, ATP+ADP+AMP, CP.

In dieser Reihenfolge geordnet stellten wir alle Berechnungen der Metabolitkonzentrationen und deren Quotienten graphisch dar. Die statistischen Berechnungen führten wir mit Hilfe des Computers der Zentralen Rechenanlage der Universität durch, wofür wir an dieser Stelle herzlich danken. Die angewandten, statistischen Methoden entnahmen wir dem Lehrbuch von E. Kreyszig. Im Anhang sind die Original-Ergebnisse des Computers in Tabellen einzusehen.

- x_i = eine Metabolitkonzentration eines Versuches,
 $\bar{x}$ = ein Mittelwert der Metabolitkonzentrationen einer Versuchsgruppe,
 n = Anzahl der Tiere einer Versuchsgruppe.

1. Mittelwerte:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (22)$$

2. Streuungen der Einzelwerte:

Standardabweichungen der Einzelwerte

$$\sigma_E = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (23)$$

3. Prozentuale Veränderung der Versuchsgruppen-Mittelwerte bezogen auf die Mittelwerte der Normalgruppe:

$$\begin{array}{lcl} \bar{x} \text{ (Normalgruppe)} & \text{-----} & 100 \% \\ \bar{x} \text{ (Versuchsgruppe)} & \text{-----} & ? \% \end{array} \quad (24)$$

$$\frac{100 \% \cdot \bar{x} \text{ (Versuchsgruppe)}}{\bar{x} \text{ (Normalgruppe)}} = \% \text{-Zahl bezügl. der Normalgruppe}$$

4. Prozentuale Veränderung der Versuchsgruppen-Mittelwerte bezogen auf die Mittelwerte der Kontrollgruppe:

$$\begin{array}{lcl} \bar{x} \text{ (Kontrollgruppe)} & \text{-----} & 100 \% \\ \bar{x} \text{ (Versuchsgruppe)} & \text{-----} & ? \% \end{array} \quad (25)$$

$$\frac{100 \% \cdot \bar{x} \text{ (Versuchsgruppe)}}{\bar{x} \text{ (Kontrollgruppe)}} = \% \text{-Zahl bezügl. der Kontrollgruppe}$$

5. Streuung der Mittelwerte:

Standardabweichungen der Mittelwerte

$$\sigma_M = \frac{\sigma_E}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1) \cdot n}} \quad (26)$$

Unter der Streubreite versteht man $2 \cdot \sigma_M$

In dem Bereich $\bar{x} \pm 2 \cdot \sigma_M$ sind 95 % aller Mittelwerte zu erwarten.

Aus Gründen der einfacheren Beurteilung berechnen wir die Streubreiten nicht von den Mittelwerten der absoluten Metabolitkonzentrationen, sondern von den %-Zahlen bezüglich der Normalgruppe bzw. der Kontrollgruppe.

Wir dividieren gemäß Gl. (26) die σ_E -Werte durch $\sqrt{n}$ und erhalten σ_M der Mittelwerte. Nun berechneten wir analog der Gleichungen (24) und (25) aus den σ_M -Werten deren prozentuale Veränderungen beziehen auf die Normal- bzw. Kontrollgruppe.

6. t-Test nach Student:

Mit dem t-Test prüfen wir die Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen auf Signifikanz.

Es wird der Ausdruck

$$t_0 = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}} \quad (27)$$

berechnet. Die Größe t_0 ist Student-verteilt mit f Freiheitsgraden.

$$f = \frac{n_1 + n_2 - 2}{2} \quad (28)$$

Der Ausdruck

$$W = \int_0^{t_0} P(t) dt \quad (29)$$

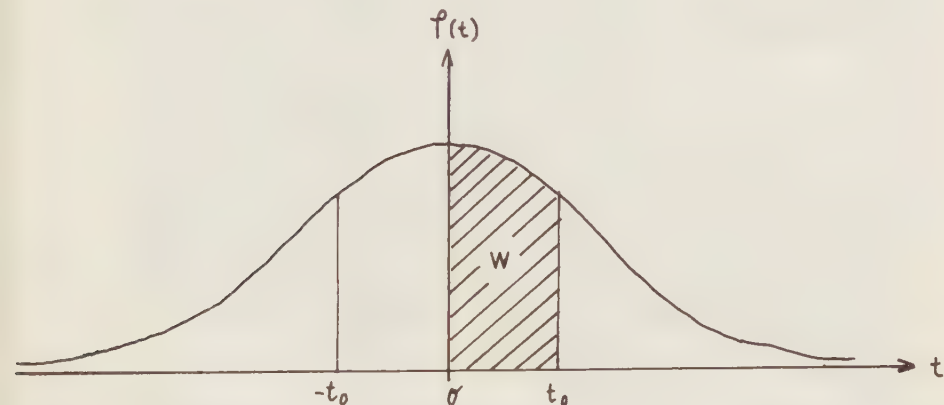
mit

$$P(t) = \frac{T\left(\frac{f+1}{2}\right)}{\Gamma\left(\frac{f}{2}\right) \sqrt{f\pi}} \left(1 + \frac{t^2}{f}\right)^{-\frac{f+1}{2}} \quad (30)$$

wobei die Gammafunktion darstellt, gibt die Fläche unter der Student-Verteilungskurve von 0 bis t_0 an.

Die gesamte Fläche unter der Student-Verteilungskurve ist auf 1 normiert:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} f(t) dt = 1 \quad (31)$$



Die Größe $2 \cdot W$ ist die statistische Sicherheit dafür, daß die verglichenen Gruppen aus verschiedenen Grundgesamtheiten stammen. Der Ausdruck

$$P = 1 - 2 W \quad (32)$$

ist die Irrtumswahrscheinlichkeit.

Im Anhang haben wir die P-Werte in Tabellen dargestellt. P-Werte 0,02 geben an, daß signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Versuchsgruppen bestehen.

VII. Beschreibung von Aufbau und Funktion der physiologischen Meßsysteme

In Kapitel III des methodischen Teils wurden die Narkose, die Beatmung, das operative Vorgehen und das Anbringen der Meßinstrumente für E K G, Blutdruck und Strömungsgeschwindigkeit beschrieben. Für die Aufnahme, Verstärkung und Registrierung der genannten vitalen Reaktionen standen uns folgende Geräte zur Verfügung:

- 1) ein Vierkanalschreiber, Physioscript E E 4
Firma F. Schwarzer München
- 2) ein E K G - Vorverstärker - Einschub
- 3) ein Statham - Druckaufnehmer P 23 Db
- 4) ein Statham - Durchflußmesser oder Flowmeter
mit drei Strömungsaufnehmern oder Flowmeß-
köpfen mit Bohrungen von 2 mm, 2,5 mm und 3 mm
Durchmesser, Firma Statham, Los Angeles

Anordnung und technische Einzelheiten sind aus den Abbildungen 3,5 und 7 zu ersehen.

Im Folgenden wird beschrieben, wie wir unsere Versuchskurven (Abb. 4) auswerteten. Wir führten physikalische Messungen durch und errechneten mit Hilfe der Regeln der Mechanik eine Reihe von physikalischen Größen im technischen Maßsystem mit den Grundgrößen Zentimeter (cm), Pond (p) und Sekunde (sec). Jeder Meßwert erhielt ein von der Bezeichnung abgeleitetes Symbol und eine untrennbar dazugehörige Maßeinheit aus dem cm-p-sec-System. Die Symbole der Meßwerte dienten uns bei der Berechnung mit dem Computer der Zentralen Rechenanlage der Universität als Adressen für deren Speicherplätze. Die berechneten Ergebnisse erhielten ebenfalls Symbole als Speicher-Adressen. Um Verwirrung und Unsicherheiten zu vermeiden, werden alle Abkürzungen (Symbole) in der Arbeit immer genannt.

1. Vierkanalschreiber mit E K G - Vorverstärker

Der Vorteil des Vierkanalschreibers liegt darin, daß alle Funktionen, E K G, Blutdruck und Strömungsgeschwindigkeit, als Ordinaten exakt synchron zur Abszisse als Zeitachse registriert werden.

Wir beabsichtigen verschiedene Punkte der drei Kurven in zeitliche Beziehung zueinander zu setzen. Zunächst markierten wir die folgenden uns interessant erscheinenden Kurvenpunkte:

- 1) Gipfel der P-Zacke des EKG (Sinnesknoten erregt)
- 2) $1/3$ der R-Zackenhöhe unter bzw. vor dem Gipfel der R-Zacke des EKG (Erregung erreicht den Ventrikel). (Bauereisen).
- 3) Schnittpunkt der Tangente des steilsten Flowkurvenanstieges mit der Nulllinie (Beginn der Austreibungszeit).
- 4) Gipfel der Flowkurve
- 5) Gipfel der Blutdruckkurve
- 6) Ende des Flowkurvenausschlages (Ende der Austreibungszeit)

Durch jeden dieser sechs Punkte zeichnen wir je eine Linie senkrecht zur Zeitachse (sog. Synchron-Linien). Wir bestimmten durch Messen der Abstände zwischen den Synchron-Linien Maße für die folgenden Zeiten (Abb. 4).

Tabelle 6: Aufteilung der Dauer einer Herzaktion in meßbare Zeitintervalle

Abstände ⁺		Bezeichnungen der Zeiträume	Symbole	
			mm	msec
1	2	Überleitungszeit	TUE	ZUE
2	3	Anspannungszeit	TAN	ZAN
2	4	Systolendauer bis zur max. Strömungsgeschwindigkeit	TFMA	ZFMA
2	5	Systolendauer bis zum max. Blutdruck	TDS	ZDS
2	6	(Gesamt-)Kammer-Systolendauer	TSY	ZSY

⁺Abstände zwischen den Synchron-Linien

Da wir mit einer Papiervorschub-Geschwindigkeit von 200 mm/sec gearbeitet haben, entsprechen die Zeitstrecken T (mm) und die Zeiträume Z (msec) einander wie die Gleichung:

$$T : Z = 200 : 1000 = 1 : 5 \quad (33)$$

Im Folgenden sind alle Symbole mit T am Anfang gemessene Zeitstrecken (mm) und alle Symbole mit Z als erstem Buchstaben berechnete Zeiträume (msec).

Analog der Gl. (33) multiplizierten wir die gemessenen Zeitstrecken mit 5 und erhielten die entsprechenden Zeiten (msec):

ZUE, ZAN, ZFMA, ZDS, ZSY (Tabelle 7).

2. Blutdruckregistrierendes System:

Der Druckaufnehmer gestattet lineare Eichungen von 0 - 750 (Torr). Die empfindlichste Stufe löste Differenzen von 1 (Torr) auf. Das System arbeitete praktisch trägheitsfrei bis zur zeitlichen Auflösungsgrenze unserer Zeitmessung von 2 (msec). Vor und nach jedem Versuch schrieben wir Eichtreppen, indem wir den Druckaufnehmer mit dem Druckeichgerät nach o.H. Gauer unter definierte Drucke setzten. Diese Eichungen dienten uns zur Kontrolle des Systems. Außerdem bestimmten wir durcheinfaches Anlegen der zum Versuch gehörenden Eichtreppe an die Blutdruckkurve unsere Druck-Meßwerte in (Torr). (Abb. 4)

Systolischer Blutdruck	DS
Diastolischer Blutdruck	DD
Blutdruck z. Zt. des Max. der Flowkurve	DFM

Schlüssel zur Kurven-Auswertung

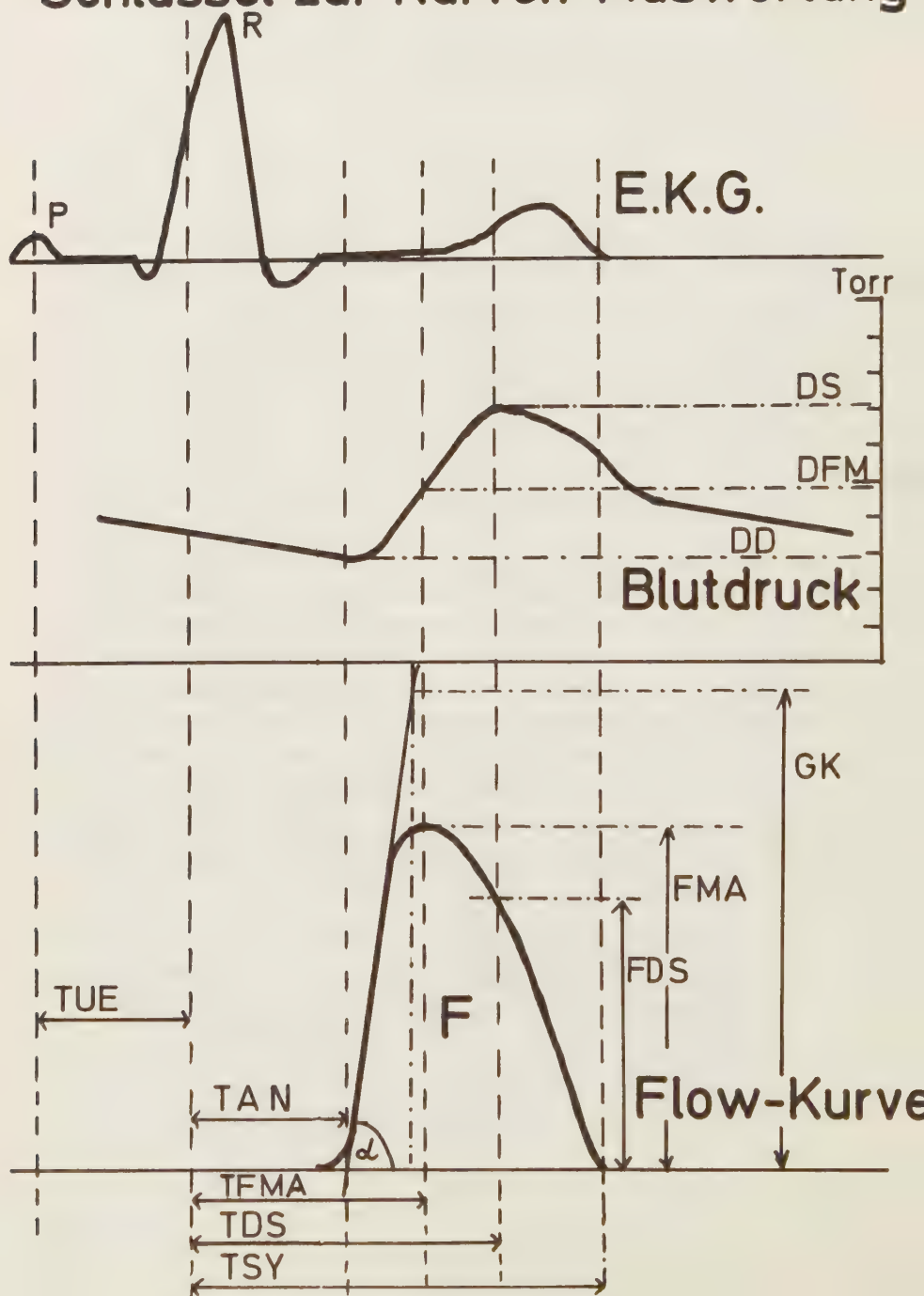
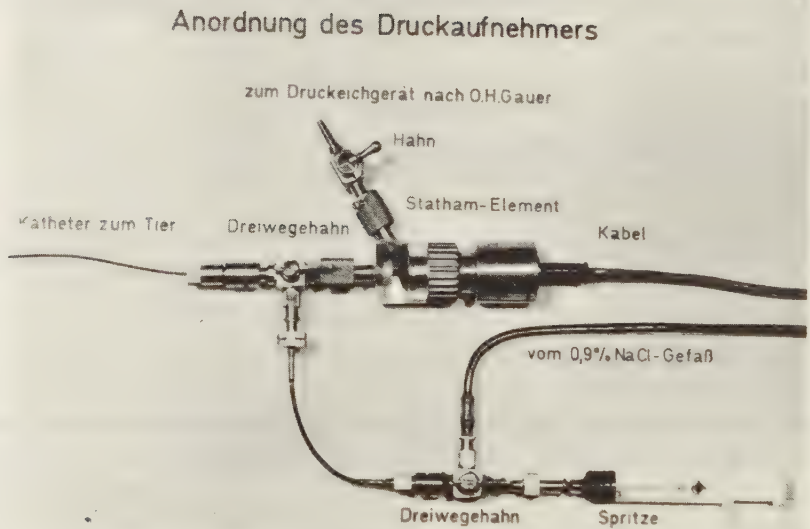


Tabelle 7: Symbole aller Meßwerte zur Kurven-Auswertung

AB	Zeitstrecken-Abstand von einer R-Zacke zur nächsten R-Zacke (mm)
TUE	Zeitstrecke der Überleitungszeit (mm)
TAN	Zeitstrecke der Anspannungszeit
TFMA	Zeitstrecke des Systolenanteils bis zur maximalen Strömungsgeschwindigkeit
TDS	Zeitstrecke des Systolenanteils bis zum Blutdruck-Maximum
TSY	Zeitstrecke der Gesamt-Systolendauer
DS	Systolischer Blutdruck (Torr)
DD	Diastolischer Blutdruck (Torr)
DFM	Blutdruck zur Zeit des maximalen Flowkurven-Ausschlages (Torr)
F	Planimetrierte Fläche unter einem Flowkurven-Ausschlag (mm^2)
FMA	Maximaler Flowkurven-Ausschlag (mm)
FDS	Flowkurven-Ausschlag zur Zeit des systolischen Blutdruckes (mm)
GK	Gegenkathete des Anstiegswinkels der steilsten Tangente an die Flowkurve bei konstanter Ankathete von 10 mm (mm)

Abb. 5



Das System gestattet jeder Zeit ohne Störung
des Versuches Kontroll-Eichungen sowie
Durchspülen des Katheters mit heparinhaltiger
0,9 % NaCl-Lösung.

3. Blutdurchflußmesser:

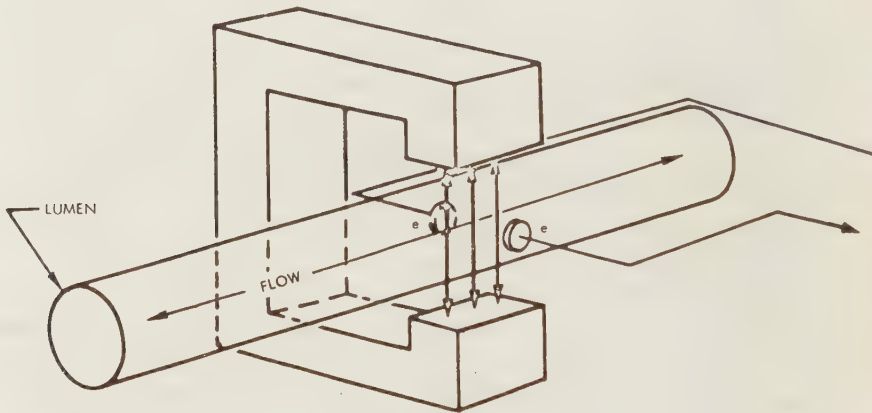
Das verwendete Flowmeter mißt auf elektromagnetische Weise die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ohne Eröffnung des Gefäßes (Shercliff, Lochner u. Oswald).

Der Strömungsaufnehmer oder Durchflußmeßkopf besteht aus einer Magnetspule und zwei an der Wand der Bohrung befindlichen Platinelektroden S 38 (Abb. 6 u. 7). Die Magnetspule wird mit 400 Hz sinusförmigem Wechselstrom gespeist und erzeugt eine 800 mal pro Sekunde wechselndes Magnetfeld. Nach dem Faradayschen Gesetz der elektromagnetischen Induktion lenkt dieses Magnetfeld im strömenden Blut Ionen ab, die durch die den elektrischen Strom leitende Gefäßwand hindurch die Elektroden synchron zum Wechseln des Magnetfeldes aufladen. Die Größe der im μ -Voltbereich liegenden 400 Hz Wechselspannung an den Elektroden ist ein durch elektronische Verstärkung trägheitslos registrierbar gemachtes Maß für die Geschwindigkeit des Aortenblutes in der Bohrung des Durchflußmeßkopfes. Die Flowmeßköpfe mit verschiedenen Bohrungs-Durchmessern haben wegen der unterschiedlichen Querschnitte verschiedene, in (ml/min) angegebene Empfindlichkeiten. Das bedeutet, daß ein Ausschlag einer Flowmeter-Einheit 1 einer Strömungsgeschwindigkeit im Flowmeßkopf der vom Hersteller angegebenen Empfindlichkeit SENS (ml/min) herrscht. Wir haben die Eichungen der Flowmeßköpfe nachgeprüft und bestätigen können.

Wir ließen die Aorta ascendens durch den mit einem Keil verschließbaren Spalt im Strömungsaufnehmer (Flowmeßkopf) in dessen Bohrung schlüpfen. Der Querschnitt des Flowmeßkopfes mußte so gewählt sein, daß sich die Gefäßwand durch den Gefäßinnendruck gut an die Wand der Bohrung im Flowmeßkopf anlegte. Zu starke Stenosierung oder Abknicken des Gefäßes mußte ebenso vermieden werden wie ein zu lockerer Sitz des Flowmeßkopfes.

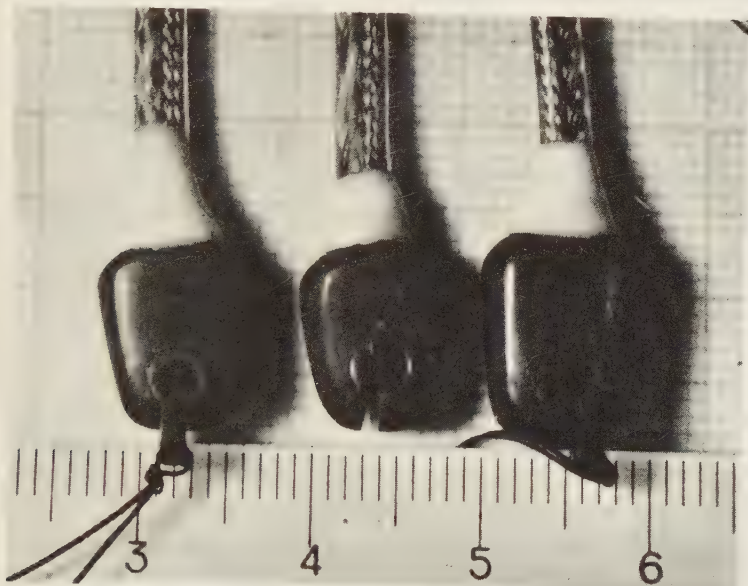
Nun betrachten wir den Verlauf der Flowkurve während einer Herzaktion mit dem Ziel, sie zu deuten und an ihr sinnvoll Meßwerte abzunehmen (Abb. 4 u. 9). Die Kurve steigt während der Austreibungszeit zunächst steil an, erreicht bald ihren Gipfel und fällt flacher als sie angestiegen war wieder ab. Während der Diastole und der Anspannungszeit läuft die Kurve auf der Nulllinie.

Abb. 6: Schema des Durchfluß-Meßkopfes



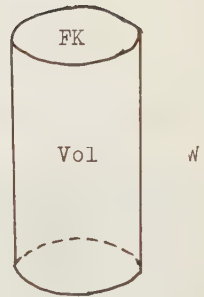
Das Magnetfeld kreuzt den Blutstrom im Gefäßlumen.
Die Elektroden sind senkrecht zum Magnetfeld angeordnet.

Abb. 7: Abbildung der benutzten Durchfluß-Meßköpfe



Durchmesser der Bohrungen: 2,0 mm, 2,5 mm und 3,0 mm.

Das geförderte Schlagvolumen Vol (cm^3) kann man sich als die Blutsäule vorstellen, die durch den Flowmeßkopf in die Aorta geschoben wird. Die Basis der Säule ist gleich dem Querschnitt des Flowmeßkopfes FK (cm^2), die Höhe ist gleich dem Weg W (cm), der der Blutgeschwindigkeit v (cm/sec) im Flowmeßkopf entspricht. Das Volumen Vol (cm^3) der Blutsäule ist das Produkt aus FK als Grundfläche und W als Höhe.



$$\text{Vol} = \text{FK} \cdot W \quad (34)$$

Wir dividieren Gl. (34) durch die Zeit t. Um zeitlich veränderliche Strömungsgeschwindigkeiten erfassen zu können, müssen wir kleine Volumina Vol in kleinen Zeitintervallen t betrachten. Deshalb formulieren wir in differenzieller Schreibweise.

$$\frac{\text{Vol}}{t} = \text{FK} \cdot \frac{W}{t} \quad (35)$$

$$\frac{d \text{ Vol}}{d t} = \text{FK} \cdot \frac{d W}{d t} \quad (36)$$

$$\frac{d \text{ Vol}}{d t} = \text{FK} \cdot v \quad (37)$$

Wir lösen Gl. (37) nach der Geschwindigkeit v auf.

$$v = \frac{1}{\text{FK}} \cdot \frac{d \text{ Vol}}{d t} \quad (38)$$

Die Gleichungen (37 u. 38) stellen die wichtige Beziehung zwischen Teilchengeschwindigkeit im Flowmeßkopf v und der Strömungsgeschwindigkeit $\frac{d \text{ Vol}}{d t}$ dar. Letztere messen wir als geeichten Flowmeter-Ausschlag.

Differenzieren wir Gl. (38) noch einmal nach der Zeit t , so erhalten wir in Gl. (39) ein Maß für die Geschwindigkeitsänderung pro Zeit $\frac{d v}{d t}$, die Beschleunigung.

$$\frac{d v}{d t} = \frac{1}{FK} \cdot \frac{d^2 Vol}{d t^2} \quad (39)$$

Der 2. Differenzialquotient des Volumens nach der Zeit ist die Strömungsbeschleunigung. Gl. (39) zeigt deren Beziehung zur Beschleunigung.

Registrierte Flowkurven (Abb. 4 u. 9) sind Folgen von Strömungsgeschwindigkeiten $\frac{d Vol}{d t}$ (min/ml) in Abhängigkeit von der Zeit t . Die Funktionsgleichung der Flowkurve lautet:

$$f(t) = \frac{d Vol}{d t} \quad (40)$$

Die Kurve zeigt das Profil der Strömungsgeschwindigkeiten über die Zeit. Ihr Maximum messen wir als Maß für die maximale Strömungsgeschwindigkeit in der Aorta FMA (mm), für die Strömungsgeschwindigkeit zur Zeit des systolischen Blutdruck messen wir den Flow-Kurven-Ausschlag FDS (mm).

Wir differenzieren die Funktionsgleichung der Flowkurve Gl. (40) nach der Zeit und erhalten eine Funktion der Strömungsbeschleunigung.

$$f'(t) = \frac{\frac{d Vol}{d t}}{d t} = \frac{d^2 Vol}{d t^2} \quad (41)$$

Die 1. Ableitung einer Funktion stellt die Steigung der Tangente in allen Kurvenpunkten dar. Steigungen gibt man als Tangens des Winkels an, den die Tangente mit der x-Achse bildet. In unserem Fall liegt die Gegenkathete des Tangenten-Anstiegswinkels auf der Ordinate, wo die Strömungsgeschwindigkeit $\frac{d Vol}{d t}$ registriert wird. Die Ankathete liegt auf der Abszisse, der Zeitachse t . Der Tangens des

Tangentenanstiegswinkels ist also ein Verhältnis zweier in unserem System meßbarer Größen.

Ein Maß für die maximale Strömungsbeschleunigung ist der größte Anstiegswinkel der Tangente an die Flowkurve. Wir zeichnen bei der Kurvenauswertung die steilste Tangente an die Flowkurve und bestimmen die Länge der Gegenkathete GK (mm) bei einer vereinbarungsgemäß 10 (mm) langen Ankathete. Vergleiche Seite 34, Abb. 4.

$$\frac{d^2 \text{Vol}}{dt^2} = \text{GK (mm)} = 10 \cdot \text{tg} \quad (42)$$

Um von der Strömungsgeschwindigkeit und der Zeit auf das Volumen zu kommen, bilden wir das Integral der Funktionsgleichung (40) über die Zeit $t = 0$ bis $t = t_1$.

$$\int_0^{t_1} f(t) dt = \text{Vol} \quad (43)$$

Das Volumen Vol (ml) entspricht der Fläche unter der Kurve $f(t)$ zwischen $t=0$ und $t=t_1$.

Wir bestimmten diese Fläche $F (\text{mm}^2)$ durch Planimetrieren.

Bei der praktischen Auswertung unserer Versuchskurven messen wir an der Flowkurve folgende Größen: (Abb. 4)

- 1) Maximaler Flowkurvenausschlag: FMA (mm)
- 2) Gegenkathete des steilsten Anstiegswinkels
bei konstanter Ankathete von 10 (mm): GK (mm)
- 3) Fläche unter der Flowkurve: $F (\text{mm}^2)$

VIII. Ableitung der Formeln zur Berechnung der physiologischen Ergebnisse

Aus den aufgeführten Meßdaten und Faktoren lassen sich physikalische Größen berechnen, die uns Einblick in die Herzfunktion geben. Im Folgenden leiten wir die Formeln der Rechenoperationen ab, welche die gewünschten Ergebnisse in möglichst günstigen Maßeinheiten liefern. Mit diesen Formeln programmierten wir den Computer der Zentralen Rechenanlage der Universität.

Der Computer speichert alle Ergebnisse und Zwischenergebnisse unter den jeweiligen Symbolen als Adressen. Am Ende des Rechenprogramms druckte er die Ergebnisse nach Gesichtspunkten der Beurteilung geordnet in Tabellenform aus. An Hand der Tabellen stellten wir die errechneten physikalischen Größen im Verhältnis zur Versuchszeit graphisch dar.

1. Frequenz

PS (1/sec); PM (1/min).

Zur exakten Frequenzmessung ließen wir den Schreiber mit einer Papiervorschubgeschwindigkeit von 25 (mm/sec) laufen und bestimmten im EKG den durchschnittlichen Abstand AB (mm) von einer R-Zacke zur nächsten. Bei einer Papiervorschubgeschwindigkeit von 25 (mm/sec) entsprechen 25 (mm) einer Sekunde. Dividieren wir 25 (mm) durch den Meßwert AB (mm) dann ergibt dieser Quotient die Anzahl der Herzaktionen pro Sekunde bzw. die Frequenz (1/sec).

Formel 1: $PS = 25/AB \text{ (1/sec)}$

Formel 2: $PM = PS \cdot 60 \text{ (1/min)}$

2. Herzaktionsdauer

ZHA (msec)

Bei der Papiervorschubgeschwindigkeit von 25 (mm/sec) entspricht 1 (mm) eine Zeit von $1/25 \text{ (sec)} = 40 \text{ (msec)}$.

Wir können also aus dem Meßwert AB (mm), der das Maß für die Dauer einer Herzaktion HZA (msec) ist, wie folgt berechnen:

Formel 3: $ZHA = AB \cdot 40 \text{ (msec)}$

- 3. a) Überleitungszeit: ZUE (msec)
- b) Anspannungszeit: ZAN (msec)
- c) Systolenanteil bis zur maximalen Strömungsgeschwindigkeit: ZFMA (msec)
- d) Systolenanteil bis zum Blutdruck-Maximum: ZDS (msec)
- e) Gesamt-Systolendauer: ZSY (msec)

Die zu berechnenden Zeiten entsprechen den auf Seite 32 beschriebenen Zeitstrecken. Nach Gleichung (33) werden die gemessenen Zeitstrecken mit dem Faktor 5 multipliziert, und die Produkte ergeben die gewünschten Zeiten in msec.

Formel 4: $ZUE = TUE \cdot 5 \text{ (msec)}$

Formel 5: $ZAN = TAN \cdot 5 \text{ (msec)}$

Formel 6: $ZFMA = TFMA \cdot 5 \text{ (msec)}$

Formel 7: $ZDS = TDS \cdot 5 \text{ (msec)}$

Formel 8: $ZSY = TSY \cdot 5 \text{ (msec)}$

- 4. Prozentualer Anteil der Summe aller Diastolen bezogen auf die Zeiteinheit

PZDI

Nach Formel 3 wurde die Dauer einer Herzaktion ZHA und nach Formel 8 die Dauer einer Systole ZSY berechnet. Die Differenz beider Zeiten ist die Diastolendauer.

Formel 9: $ZDI = ZHA - ZSY \text{ (msec)}$

Das prozentuale Verhältnis der Summe aller Diastolen in einer Sekunde zu der Zeit eine Sekunde gibt an wie lange der Herzmuskel in der Zeiteinheit nicht kontrahiert ist und maximal durchblutet werden kann.

Formel 10: $PZDI = ZDI \cdot PS/10 \text{ (\%)}$

5. Austreibungszeit

ZAU (msec)

Die Differenz zwischen Systolendauer ZSY und Anspannungszeit ZAN ist die Austreibungszeit ZAU.

Formel 11: $ZAU = ZSY - ZAN$ (msec)

6. Mittlerer Blutdruck

Blutdruckamplitude

DM (Torr)

DAMP (Torr)

Diese beiden Größen lassen sich aus den Meßwerten systolischer Blutdruck DS (Torr) und diastolischer Blutdruck DD (Torr) berechnen.

Formel 12: $DM = (DS + DD)/2$ (Torr)

Formel 13: $DAMP = DS - DD$ (Torr)

7. Schlagvolumen

SV (mm^3)

Vergleiche auf den Seiten 39 u. 40 die Gleichungen (40) und (43). Man kann sich einen auf den Schreiber übertragenen Ausschlag: 1 Flowmetereinheit von der Dauer einer Minute als Rechteckkurve vorstellen. Die Fläche unter dieser Kurve F (mm^2) stellt das Produkt aus einer gleichförmigen Strömungsgeschwindigkeit (Volumen/Zeit) und der Zeit eine Minute dar.

$$\frac{\text{Volumen}}{\text{Zeit}} \cdot \text{Zeit} = \text{Volumen} \quad (44)$$

Die Fläche F entspricht also einem Volumen.

$$F \text{ (mm}^2\text{)} = \text{Vol (mm}^3\text{)} \quad (45)$$

Nun beziehen wir alle Größen, die bei der Messung, der Übertragung und der Registrierung der Strömungsgeschwindigkeit eine Rolle spielen in unsere Berechnung ein. Einem Flowmeterausschlag 1 entspricht laut Eichung eine Strömungsgeschwindigkeit gleich der Empfindlichkeit SENS (ml/min) des jeweils benutzten Flowmeßkopfes, multipliziert mit dem, den Flowmeterausschlag abschwächenden Skalenfaktor SK. Ein Flowmeterausschlag 1 wird in dem variablen Maßstab 1 : M auf den Schreiber als Ausschlag M (mm) übertragen. Folglich entsprechen sich als Messwert ein Schreiberausschlag M (mm) und als gemessene Größe eine Strömungsgeschwindigkeit SENS · SK (ml/min).

$$M \text{ (mm)} = \text{SENS} \cdot \text{SK (ml/min)} \quad (46)$$

Multiplizieren wir in Gl. (46) entsprechend der Gl. (44) auf beiden Seiten des Verhältnisses mit der Zeit 1 (min), so erhalten wir das gesuchte Verhältnis von gemessenem Volumen und dem durch das Meßsystem registrierten Meßwert für dieses Volumen. Papiervorschubgeschwindigkeit = 200 (mm/sec).

$$M \cdot 200 \cdot 60 \text{ (mm}^2\text{)} = \text{SENS} \cdot \text{SK (ml)} \quad (47)$$

$$1 \text{ (mm}^2\text{)} = \frac{\text{SENS} \cdot \text{SK}}{M \cdot 200 \cdot 60} \text{ (ml)} \quad (48)$$

$$1 \text{ (mm}^2\text{)} = \frac{\text{SENS} \cdot \text{SK} \cdot 10^3}{M \cdot 200 \cdot 60} \text{ (mm}^3\text{)} \quad (49)$$

$$1 = \frac{\text{SENS} \cdot \text{SK}}{M \cdot 12} \text{ (mm)} \quad (50)$$

Die rechte Seite der Gl. (50) ist der Proportionalitätsfaktor der Gl. (45), der als Konstante K_2 programmiert wird.

$$\text{Formel 14: } K_2 = \frac{\text{SENS} \cdot \text{SK}}{M \cdot 12} \quad (\text{mm})$$

Mit Hilfe der Konstanten K_2 berechnen wir aus einer Fläche unter der Flowkurve das entsprechende Volumen.

$$\text{Vol (mm}^3\text{)} = \text{Fläche (mm}^2\text{)} \cdot K_2 \text{ (mm)} \quad (51)$$

Die Fläche unter der Flowkurve, die dem Schlagvolumen entspricht, haben wir als Meßwert $F \text{ (mm}^2\text{)}$ planimetrisch bestimmt. Nach Gl. (51) berechnen wir das Schlagvolumen.

$$\text{Formel 15: } \text{SV} = F \cdot K_2 \text{ (mm}^3\text{)}$$

8. Herzminutenvolumen

MV (ml/min)

Das Herzminutenvolumen oder die mittlere Strömungsgeschwindigkeit ist das Produkt aus Schlagvolumen SV (mm^3) und Frequenz PM (min^{-1}).

$$\text{Formel 16: } \text{MV} = \text{SV} \cdot \text{PM}/1000 \text{ (ml/min)}$$

9. Maximale Strömungsgeschwindigkeit

SMA (ml/min)

Wie oben bereits erörtert wurde, besteht zwischen Flowmeterausschlag und Strömungsgeschwindigkeit eine direkte Beziehung. Aus der Ableitung des Schlagvolumens übernehmen wir die Gl. (46), die besagt, daß einem Schreiber-ausschlag von $M \text{ (mm)}$ eine Strömungsgeschwindigkeit von $\text{SENS} \cdot \text{SK} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right)$ entspricht. Wir dividieren die Gl. (46) durch $M \text{ (mm)}$.

$$1 = \frac{\text{SENS} \cdot \text{SK}}{M} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot \text{mm}} \right) \quad (52)$$

Die rechte Seite der Gl. (52) ist der Umrechnungsfaktor K_1 , mit welchem ein Schreiberausschlag (mm) multipliziert die entsprechende Strömungsgeschwindigkeit $\frac{d \text{ Vol}}{dt}$ (ml/min) ergibt.

$$K_1 = \frac{\text{SENS} \cdot \text{SK}}{M} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot \text{mm}} \right) \quad (53)$$

Vergleiche Seite 45 Formel 13. Die beiden Konstanten K_1 und K_2 stehen in dem Verhältnis:

$$\text{Formel 17: } K_1 = K_2 \cdot 12 \left(\frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot \text{mm}} \right)$$

$$\frac{d \text{ Vol}}{dt} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \text{Ausschlag (mm)} \cdot K_1 \left(\frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot \text{mm}} \right) \quad (54)$$

Den Schreiberausschlag im höchsten Punkt der Flowkurve FMA (mm) multiplizieren wir mit K_1 und erhalten die maximale Strömungsgeschwindigkeit SMA (ml/min).

$$\text{Formel 18: } \text{SMA} = \text{FMA} \cdot K_1 \text{ (ml/min).}$$

10. Maximale Strömungsbeschleunigung

$$\text{BMA (ml/sec}^2\text{)}$$

Wir verweisen auf Seite 41 u. 42 Gl. (41) und (42).

Unser Meßwert für die maximale Strömungsbeschleunigung ist GK (mm). Aus Gründen der Einheitlichkeit der Dimensionen wurde GK in Millimetern gemessen.

Der konstanten Ankathete von 10 (mm) Länge entspricht eine Zeit von 50 (msec) = 1/20 (sec), denn die Papierorschubgeschwindigkeit beträgt 200 (mm/sec).

In unserer Überlegung zur Ableitung der Formel zur Berechnung der maximalen Strömungsbeschleunigung vergrößern wir die Ankathete um den Faktor 20 auf 1 Sekunde.

Damit das Tangensverhältnis des Tangentenanstiegs-
winkels gewahrt bleibt, müssen wir die gemessene Gegen-
kathete GK (mm) auch mit dem Faktor 20 multiplizieren.
Würde die maximale Strömungsbeschleunigung eine Sekunde
lang anhalten, so würde das Blut in dieser Sekunde die
Strömungsgeschwindigkeit, welche einem Schreiberausschlag
von $GK \cdot 20$ (mm) entspricht, erreichen. Diese hypothetische
Strömungsgeschwindigkeit läßt sich nach Gl. (54) be-
rechnen.

$$\frac{d \text{ Vol}}{d t} = GK \cdot 20 \cdot K_1 \text{ (ml/min)} \quad (55)$$

$$\frac{d \text{ Vol}}{d t} = \frac{GK \cdot 20 \cdot K_1}{60} \text{ (ml/sec)} \quad (56)$$

Der gleichförmigen Änderung der Strömungsgeschwindigkeit
von dem Wert 0 auf den mit Gl. (56) errechneten Wert
während der hypothetischen Zeit 1 (sec) entspricht dann
folgender Strömungsbeschleunigung.

$$\frac{d^2 \text{ Vol}}{d t^2} = \frac{GK \cdot K_1}{3} \text{ (ml/sec}^2\text{)} \quad (57)$$

Tatsächlich wird dem Blut die nach Gl. (57) berechen-
bare Beschleunigung erteilt; jedoch nur während der
sehr kurzen Zeit der maximalen Anstiegssteilheit der
Flowkurve.

$$\text{Formel 19: } BMA = GK \cdot K_1 / 3 \text{ (ml/sec}^2\text{)}.$$

11. Druck-Volumen-Arbeit einer Herzaktion

HSDA ($p \cdot \text{mm}$)

Die Druck-Volumen-Arbeit einer Herzaktion ist die Arbeit,
die erbracht werden muß, um das Schlagvolumen SV (mm^3)
auf den mittleren Blutdruck DM (Torr) hinaufzupumpen.

Zunächst formen wir die bekannte Gleichung für Arbeit um.

$$A = K \cdot W \quad (58)$$

Kraft: K (p)

Weg: W (mm)

Arbeit: A (p · mm)

Fläche: F (mm²)

Druck: $P = K/F$ (p/mm²)

$$1 \text{ Torr} = 0,0136 \text{ p/mm}^2$$

Volumen: $Vol = F \cdot W$ (mm³)

$$A = P \cdot F \cdot W \quad (59)$$

$$A \text{ (p · mm)} = P \text{ (p/mm}^2\text{)} \cdot Vol \text{ (mm}^3\text{)} \quad (60)$$

$$A \text{ (p · mm)} = 0,0136 P \text{ (Torr)} \cdot Vol \text{ (mm}^3\text{)} \quad (61)$$

In Gl. (61) setzen wir SV (mm) und DM (Torr) ein und berechnen die Druck-Volumen-Arbeit eines Herzschlages.

$$\text{Formel 20: HSDA} = 0,0136 DM \cdot SV \text{ (p · mm)}$$

12. Maximale Druck-Volumen-Leistung

MADL (p · mm/sec)

Eine Druck-Volumen-Leistung ist wie jede Leistung Arbeit pro Zeit.

$$L = A/t \quad (62)$$

Ersetzen wir in Gl. (62) Arbeit durch die Gl. (61), so erhalten wir eine Gleichung, nach der sich die Druck-Volumen-Leistung aus Druck P (Torr) und Strömungsgeschwindigkeit $\frac{d \text{ Vol}}{d t}$ ($\frac{\text{mm}^3}{\text{sec}}$) berechnen läßt.

$$L \left(\frac{p \cdot \text{mm}}{\text{sec}} \right) = 0,0136 \cdot P \text{ (Torr)} \cdot \frac{d \text{ Vol}}{d t} \left(\frac{\text{mm}^3}{\text{sec}} \right) \quad (63)$$

$$1 \text{ (ml/min)} = 1000/60 \text{ (mm}^3\text{/sec)} \quad (64)$$

$$L \left(\frac{p \cdot \text{mm}}{\text{sec}} \right) = 0,22 \cdot P \text{ (Torr)} \cdot \frac{d \text{ Vol}}{d t} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) \quad (65)$$

Wenn wir nach Gl. (65) die maximale Strömungsgeschwindigkeit SMA (ml/min) mit dem zur gleichen Zeit herrschenden Blutdruck DFM (Torr) multiplizieren, erhalten wir die maximale Druck-Volumen-Leistung.

$$\text{Formel 21: } \text{MADL} = 0,22 \cdot \text{DFM} \cdot \text{SMA} \text{ (p} \cdot \text{mm/sec)}$$

Bei einigen Versuchen berechneten wir nach Gl. (65) noch eine zweite maximale Druck-Volumen-Leistung MADL aus dem systolischen Blutdruck DS und den zu diesem Zeitpunkt gemessenem Flowkurvenausschlag FDS.

$$\text{Formel 22: } \text{MADL}_2 = 0,22 \cdot \text{FDS} \cdot \text{DS} \text{ (p} \cdot \text{mm/sec)}.$$

13. Mittlere Druck-Volumen-Leistung MIDL (mm^3/sec)

Entsprechend Gl. (65) multiplizieren wir die mittlere Strömungsgeschwindigkeit, oder Herzminutenvolumen (MV ml/min) genannt, mit dem mittleren Blutdruck DM (Torr); das Produkt ist gleich der mittleren Druck-Volumen-Leistung.

$$\text{Formel 23: } \text{MIDL} = 0,22 \text{ MV} \cdot \text{DM} \text{ (p} \cdot \text{mm/sec)}.$$

14. Quotient

(Flowkurven-Form) SMA/ZAU

Auf der Suche nach einem Maß für die Flowkurven-Form einer Herzaktion fanden wir den Quotienten aus der Höhe des maximalen Ausschlags und der Breite eines Flowkurven-Ausschlages. Folgende Ergebnisse sind diesen Längen direkt proportional:

1. Der max. Höhe des Flowkurven-Ausschlages entspricht die max. Strömungsgeschwindigkeit SMA (Formel 16).
2. Der Breite des Flowkurven-Ausschlages entspricht die Austreibungszeit ZAU (Formel 11).

Tabelle 8: Aufstellung der physiologischen Ergebnisse

1. Frequenz
2. Frequenz
3. Herzaktionsdauer
4. Überleitungszeit
5. Anspannungszeit
6. Systolenanteil bis zum Flow-Maximum
7. Systolenanteil bis zum Blutdruck-Maximum
8. Gesamt-Systolendauer (Dauer einer Kammer-Erregung)
9. Diastolendauer
10. Prozentualer Anteil der Summe aller Diastolen von der Zeiteinheit
11. Austreibungszeit
12. Mittlerer Blutdruck
13. Blutdruckamplitude
14. Konstante K_2 (zur Berechnung von Volumina)
15. Schlagvolumen
16. Herzminutenvolumen
17. Konstante K_1 (zur Berechnung von Strömungsgeschwindigkeiten)
18. Maximale Strömungsgeschwindigkeit
19. Maximale Strömungsbeschleunigung
20. Druck-Volumen-Arbeit einer Herzaktion
21. Maximale Druck-Volumen-Leistung 1
22. Maximale Druck-Volumen-Leistung 2
23. Mittlere Druck-Volumen-Leistung
24. Quotient: Max. Strömungsgeschw./Austreibungszeit

Tabelle 9: Formeln zur Berechnung der physiologischen
Ergebnisse

Formel 1:	PS	= 25/AB	(1/sec)
Formel 2:	PM _i	= PS · 60	(1/min)
Formel 3:	ZMA	= AB · 40	(msec)
Formel 4:	ZUE	= TUE · 5	(msec)
Formel 5:	ZAN	= TAN · 5	(msec)
Formel 6:	ZFMA	= TFMA · 5	(msec)
Formel 7:	ZDS	= TDS · 5	(msec)
Formel 8:	ZSY	= TSY · 5	(msec)
Formel 9:	ZDI	= ZHA - ZSY	(msec)
Formel 10:	PZDI	= ZDI · PS/10	(%)
Formel 11:	ZAU	= ZSY - ZAN	(msec)
Formel 12:	DM	= (DS+DD)/2	(Torr)
Formel 13:	DAMP	= DS-DD	(Torr)
Formel 14:	K ₂	= SENS · SK/M · 12	(mm)
Formel 15:	SV	= F · K ₂	(mm ³)
Formel 16:	MV	= SV · PM/1000	(ml/min)
Formel 17:	K ₁	= K ₂ · 12	(ml/min·mm)
Formel 18:	SMA	= FMA · K ₁	(ml/min)
Formel 19:	BMA	= GK · K ₁ /3	(ml/sec ²)
Formel 20:	HSDA	= 0,0136 · DM · SV	(p·mm)
Formel 21:	HADL ₁	= 0,22 · DFM · SMA	(p·mm/sec)
Formel 22:	MADL ₂	= 0,22 · FDS · DS	
Formel 23:	MIDL	= 0,22 · DM · MV	(p·mm/sec)
Formel 24:	Q	= SMA · 10/ZAU	

Um unserem Maß für die Kurvenform eine passende Größe zu geben multiplizierten wir den Quotienten mit dem Faktor 10. Schmale, hohe Kurven können "Formwerte" bis zu 80 erreichen, flache Kurven haben "Formwerte" unter 10.

Formel 24: $Q = SMA \cdot IO / ZAU$

C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Pharmakologische Beeinflussung des Energiestoffwechsels im Myocard

1. Veränderungen der Metabolitkonzentrationen und der Gehalte an energiereichen Phosphaten durch Hypoxie.

Als Grundlage der späteren pharmakologischen Untersuchungen wurden zunächst die geeigneten Bedingungen der Hypoxie ermittelt, unter denen sich die kennzeichnenden Größen des Energiestoffwechsels deutlich und statistisch sicher verändern. Bei orientierenden Versuchen mit unterschiedlicher Beatmung, mit Gasgemischen variablen O_2 -Gehaltes und mit verschiedenen langer Erstickungszeit wurden sichere Veränderungen des Energiestoffwechsels durch folgende Versuchsanordnung, die wir in der weiteren Darstellung definierte Erstickung nennen, gefunden. Wir beatmeten die Tiere konstant mit einer Frequenz von 60 Atemzügen pro Minute, einem Atemzugvolumen von 2 ml und einem Gasgemisch von 5 % O_2 und 95 % N_2 über eine Zeit von 10 Minuten. Unsere optimal beatmeten Tiere wurden in gleicher Weise behandelt wie die definiert erstickten Tiere. Der einzige Unterschied bestand darin, daß das Gasgemisch mit 5 % O_2 -Anteil durch Luft ersetzt wurde.

In den Tabellen (10) und in den Anhangs-Abb. I - III u. XIII -XV sind die durch definierte Hypoxie bedingten metabolischen Veränderungen im Myocard von Ratten und Meerschweinchen dargestellt. Wir vergleichen die Metabolitgehalte definiert erstickter Tiere (KONTROLLE) mit denen optimal beatmeter Tiere (NORMAL).

Die Gefrierstoppentnahme der Herzen erfolgte nach gleicher Narkose und gleicher operativer Belastung der Tiere.

Bei orientierenden Versuchen hatten sich keine Veränderungen der Metabolitgehalte im Myocard zwischen sofort nach

Eintritt der Narkose nur kurze Zeit beatmeten und 20 min optimal beatmeten Tieren ergeben. Siehe Versuchsplan Abb. 1 Seite 10. Trotzdem wurden zur exakten Vergleichbarkeit der Kollektive die Vergleichsgruppen (NORMAL) generell den gleichen Versuchsbedingungen einschl. der Beatmungsdauer unterzogen wie die Versuchsgruppen (KONTROLLE).

1a) Versuchstiere: RATTEN

Als wesentliche Wirkung der Hypoxie bei Ratten läßt Tab. 10 folgende Veränderungen erkennen. Die Gehalte der Hexosemonophosphate G-6-P und F-6-P sinken leicht ab, die FDP-Konzentrationen steigen signifikant an.

Folglich ist die FDP/F-6-P -Relation mit einer Steigerung von 58 % stark erhöht.

Diese Verschiebung kennzeichnet nach den Untersuchungen von Williamson u.a. eine Steigerung der glykolytischen Aktivität. Die Gleichgewichtsverschiebung von FDP und F-6-P beruht auf der Aktivierung der Phospho-Fructo-Kinase. Die Aktivität dieses Enzyms wird durch Erhöhung der Konzentrationen von ATP und Citrat negativ, durch Erniedrigung der AMP-Konzentration positiv beeinflusst.

Da während der Hypoxie die ATP- und Citrat-Gehalte absinken, die AMP-Gehalte ansteigen, können die beobachteten Metabolitveränderungen durch Verschiebungen dieses Regelsystems (Abb. 8) erklärt werden.

Die Konzentrationen von DAP steigen um 54 %, die von GP noch stärker um 108 % signifikant an. Die Erhöhung der Glycerophosphat-Gehalte und der GP/DAP-Relation sind nach den Untersuchungen von Bücher und Mitarbeitern ein sicheres Zeichen für die unter hypoxischen Bedingungen nach der negativen Seite verschobene Redoxlage des cytoplasmatischen DPN-Systems.

Die erhöhte glykolytische DPNH-Bildung findet ihren Ausdruck noch deutlicher in der starken Erhöhung der Lactat-Konzentrationen. Durch das gleichzeitige Absinken der Pyruvatgehalte ist der Lactat/Pyruvat-Quotient mit einer Steigerung von 202 % signifikant erhöht.

Durch die hypoxische Erniedrigung der aeroben Energiebildung sinkt das Energiepotenzial der Zelle nach 10-minütiger definierter Hypoxie statistisch sicher ab; ATP ist um 29 % CP um 73 % erniedrigt. Die niederenergetischen Adennucleotide nehmen entsprechend zu.

ADP steigt um 44 % signifikant an, AMP steigt um 9 % an.

Der ATP/ADP -Quotient, der einen kinetisch exakten Parameter der Energielage des Adenylsäuresystemes darstellt, ist um annähernd 50 % signifikant erniedrigt.

Abb. 8: Regelschema von Atkinson

REGULATION OF ENZYME ACTIVITY

107

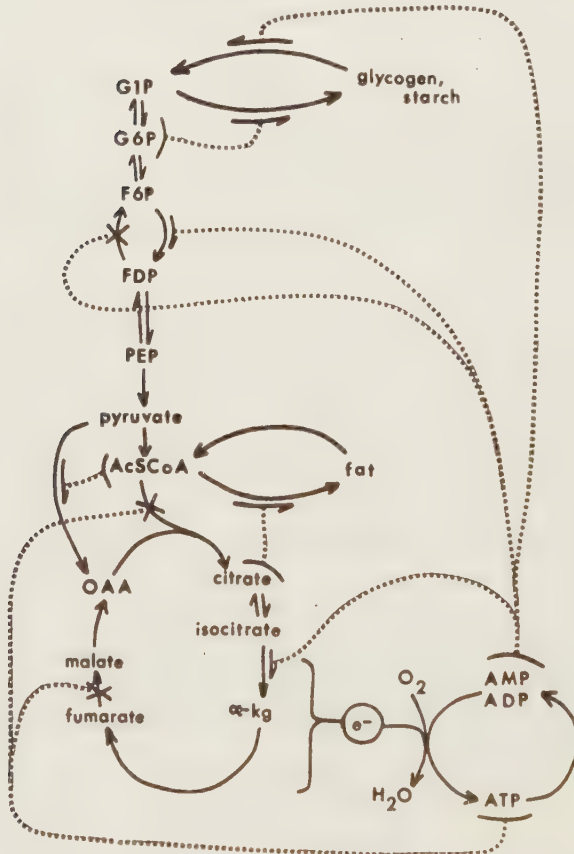


FIG. 3. Schematic illustration of the adenylate control hypothesis as applied to glycolysis and the citric acid cycle. Supply of electrons to the electron transport phosphorylation system is indicated by the symbol e^- . Positive modifier action is indicated by an arrow, and negative modifier action by a cross.

1b) Versuchstiere: MEERSCHWEINCHEN

Am Energiestoffwechsel des Meerschweinchens beobachten wir als Folge der definierten Hypoxie qualitativ gleiche nur quantitativ abweichende Wirkungen (Tabelle 10).

Auch bei Meerschweinchen ist die Glycolyse gesteigert. Die FDP-Konzentrationen sind um 132 % signifikant, die FDP/F-6-P -Quotienten sind um 73 % mehr gesteigert als bei Ratten. Im Unterschied zu den Befunden bei Ratten steigen die Hexosemonophosphat-Gehalte hier auch an; G-6-P um 36 % signifikant und F-6-P um 10 % (nicht signifikant).

Eine Erhöhung sowohl der Mono- als auch der Di-Phosphate unter Anstieg des FDP/F-6-P -Quotienten wird unter Hypoxie initial auch bei der Ratte gesehen. Der Anstieg der Monophosphate wird von Williamson auf die Mobilisierung von Glykogen zurückgeführt. Erst bei Erschöpfung der Glykogen-Reserven des Myocards sinken die Hexosemonophosphate ab. Die Beobachtung erhöhter Monophosphate selbst nach 10-minütiger definierter Hypoxie beim Meerschweinchen könnte mit dem hohen endogenen Glycogengehalt des Meerschweinchen-Myocardes (Dissertation Bussinger) zusammenhängen.

Die übrigen Glycolyse-Metabolite sind in gleicher Weise wie bei der Ratte verändert.

Von besonderem Interesse ist auch hier der starke Anstieg, der den Hypoxiegrad kennzeichnenden H-Transport-Metabolite GP um 38 % und LAC um 149 %. Der hochsignifikante Anstieg der Metabolit-Quotienten LAC/PYR und GP/DAP zeigt die erhebliche, durch den O₂-Mangel bedingte Erhöhung des Reduktionsgrades des cytoplasmatischen DPN-Systemes an (Bücher und Mitarbeiter).

T A B E L L E 10:

Veränderungen der Metabolitkonzentrationen und der
Gehalte an energiereichen Phosphaten durch Hypoxie.

METABOLITE	R A T T E N		M E E R S C H W E I N C H E N	
	NORMAL n=21	KONTROLLE n=22	NORMAL n=15	KONTROLLE n=15
G-6-P	842	-4%	356	+36% P=0,030
F-6-P	161	-12%	51	+10%
F D P	173	+92% P=0,000	162	+132% P=0,009
G-6-P	6,5	+1%	6,9	+36% P=0,064
F-6-P				
F D P	1,9	+58% P=0,099	4,4	+73%
F-6-P				
D A P	93	+54% P=0,003	109	+45%
G P	3 115	+108% P=0,000	4 016	+38%
G P				
D A P	38,9	+34%	44,9	+21%
P Y R	273	-18% P=0,082	427	-16%
L A C	12 576	+150% P=0,000	12 747	+149% P= 0,000
L A C				
P Y R	51,0	+202% P=0,000	39,4	+139% P= 0,001
A T P	15 796	-29% P=0,000	16 218	-17% P=0,020
A D P	3 380	+44% P=0,001	2 462	+63% P=0,000
A M P	833	+9%	1 088	+19%
C P	22 995	-73% P=0,000	31 526	-57% P=0,000
A T P				
A D P	5,0	-49% P=0,000	6,2	-43% P=0,000
A N	19 826	-14% P=0,017	19 792	-6%

Größenangabe in n-Mol/g Trockengewicht

Verfleiche Abb. I - III und XIII - XV

Die energiereichen Phosphorsäuren-Verbindungen ATP und CP sinken langsamer ab, als bei der Ratte, sind aber nach 10' definierter Erstickung signifikant vermindert. Der ATP/ADP -Quotient ist bei Meerschweinchen ebenfalls signifikant auf weniger als die Hälfte abgesunken.

2. Beeinflussung hypoxiebedingter Energie-Stoffwechsel-Veränderungen im Ratten-Myocard durch Dipyridamol

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, daß die Wirkung von Dipyridamol in Abhängigkeit von der Einwirkungsdauer variieren kann. (Dissertation Bussinger). Dipyridamol besitzt als polar-apolare Substanz eine sehr starke Oberflächenaktivität. Es ist bei akuter Einwirkung höherer Dosen deshalb u.U. mit unspezifischen Membranwirkungen zu rechnen, die auf den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Moleküls beruhen und keine spezifische biochemische Wirkung darstellen. Mit einer direkten Beeinflussung von Reaktionen des Energiestoffwechsels kann erst nach Permeation der Substanz in die Zelle gerechnet werden.

Nach Verteilungsversuchen mit Persantin (W. Kunz, E. Müller und M. Siess) reichert sich Dipyridamol in den Sarkosomen, den Orten der Energiebildung an. Bei i.p. Injektion wird der Stoff nach 10 min in der Myocardzelle nachweisbar und erreicht nach 30 min eine maximale Konzentration.

Wir wählten deshalb für unsere Versuche zur Beurteilung der akuten Persantin-Wirkung zwei Applikationsarten. Bei einigen Versuchsgruppen injizierten wir 10' vor Beginn der Erstickung 7,5 mg/kg KG i.v., bei anderen Versuchsgruppen 1 Stunde vor Versuchsbeginn 60 mg Persantin/kg KG i.p.

Günstige Wirkungen auf den Energiestoffwechsel des Myocards wurden in Untersuchungen von Schoen und Voss

am Hund besonders bei länger dauernder Prämedikation gesehen. Deshalb injizierten wir bei mehreren Versuchsgruppen 12 Stunden und 1 Stunde vor Versuchsbeginn je 120 mg Dipyridamol/kg KG i.p.

Vergleiche auf den Seiten 24 u. 25, Tabelle 4 u. 5 und im Anhang die Mittelwert-Tabellen.

Die biochemischen Ergebnisse der Versuchsreihen 2 + 3 + 6 haben wir tabellarisch und gravisch dargestellt. Die Säulendiagramme der Abb. I - III im Anhang zeigen die Veränderungen von unbehandelten Kontrolltieren und gleichlang hypoxisch beatmeten mit Dipyridamol vorbehandelten Versuchstieren, bezogen auf optimal beatmete Normaltiere.

Zur Verdeutlichung der Dipyridamol-Wirkung auf erstickte Tiere zeigen wir in Tabelle 11 sowie in den Anhangs-Abb. IV - VI für Ratten und in Tab. 13 sowie den Anhangs-Abb. XVI - XVIII für Meerschweinchen die Differenzen zwischen Dipyridamol-Tieren und gleich behandelten Kontrolltieren. Zur besseren Übersicht haben wir in unseren Tabellen und Abbildungen die proz. Unterschiede dargestellt, die bei diesen Versuchen durch Dipyridamol-Wirkung auf die erstickten Tiere hervorgerufen wurden.

2a) 10 Minuten Einwirkungsdauer von Dipyridamol bei Ratten

Wie im methodischen Teil ausgeführt wurde, infundierten wir bei den bereits narkotisierten und operierten Tieren zu Beginn der Einstellungsperiode Dipyridamol als 0,5%ige Lösung i.v. Die Einwirkungszeit bis zum Hypoxiebeginn betrug 10 min, bis zur Herzentnahme 20 min.

Die Veränderungen der DIPYRIDAMOL 10 min-Gruppen werden auf Seite 65 in Tabelle 11 und in den Anhangs-Abb. I - VI dargestellt. Im Unterschied zu den

KONTROLL-Gruppen fällt eine Abnahme der Monophosphat-Gehalte und eine Steigerung der FDP-Konzentrationen auf. Die Abweichungen der Hexose-Phosphat-Gehalte gegenüber der Kontrollgruppe waren gering und nicht signifikant.

DAP und PYR waren weniger, GP und LAC waren etwas stärker erhöht als bei den Kontrollgruppen. Der daraus resultierende Anstieg der Metabolit-Quotienten deutet auf eine geringe Erhöhung des Hypoxiegrades bei den 10 min vordr. Erstickung mit Persantin behandelten Tiere.

Die Gehalte an energiereichen Phosphaten sind mit 11 % für ATP und mit 44 % für CP erhöht.

- 2b) Beeinflussung hypoxiebedingter Energiestoffwechsel-Veränderungen nach 1-stündiger Einwirkung von Dipyridamol (i.p. Inj. bei Ratten)

Vergleiche Tabelle 11 Seite 65 und die Anhangs-Abb. I - VI.

Nach 1-stündiger Wirkung von Dipyridamol zeigen sich deutliche Differenzen in den Hexosephosphat-Gehalten zwischen behandelten Dipyridamol- und Kontroll-Gruppen. Die Hexosemonophosphat-Gehalte waren stärker erniedrigt als die FDP-Konzentrationen. Der FDP/F-6-P -Quotient der Dipyridamol-Tiere war dementsprechend stärker erhöht. Diese Veränderungen deuteten auf eine verstärkte Glycolyse hin.

In die gleiche Richtung weisen auch die Konzentrationsabnahmen von DAP und PYR. Die beiden die Redoxlage des DPNH-Systems kennzeichnenden Metabolit-Quotienten sind stärker, aber nicht signifikant erhöht als in der Kontrollgruppe.

Die energiereichen Phosphate sind trotz gesteigerter glykolytischer Energiebildung gering erniedrigt. Über diesen Befund wird in Verbindung mit den physiologischen Ergebnissen noch diskutiert werden.

2c) Beeinflussung hypoxiebedingter Energiestoffwechsel-Veränderungen nach 12-stündiger Einwirkung von Dipyridamol (i.p. Inj. bei Ratten)

Vergleiche Tab. 11 und Anhangs-Abb. I - VI.

Nach länger dauernder Prämedikation durch i.p. Inj. von zweimal 120 mg Persantin/kg KG. 12 Stunden und 1 Stunde vor Versuchsbeginn war der hypoxiebedingte Anstieg der FDP-Gehalte wie bei den vorausgegangenen Applikationsformen etwas verringert. Hier fand sich jedoch eine außerordentliche und signifikante Steigerung der Hexosemonophosphat-Gehalte; die Zunahme betrug bei G-6-P +196 % und bei F-6-P +214 %. Der FDP/F-6-P -Quotient war gegenüber den Kontrolltieren mit 72 % stark erniedrigt und lag sogar signifikant ($P=0,029$) unter den Werten nicht erstickter Normaltiere. Es erscheint fraglich, ob diese überschießende Veränderung der FDP/F-6-P -Quotienten nach Williamson im Sinne einer massiven Hemmung der Glycolyse gedeutet werden kann. Die Gehalte an GP und LAC sowie die LAC/PYR -Quotienten und GP/DAP -Quotienten weichen bei den behandelten Tieren zwar gering von den Werten der Kontrollgruppen ab, bieten aber keine Hinweise für die nach den Hexose-Konzentrationen anzunehmende intensive Glycolyse-Hemmung hin.

Es muß nach diesen Befunden eine direkte Wirkung von Dipyridamol auf andere Mechanismen geschlossen werden, die den Hexose-Monophosphat-Gehalt regulieren.

T A B E L L E 11:

Beeinflussung hypoxiebedingter Energie-Stoffwechsel-
Veränderungen des Myokards durch Einwirkung von
Dipyridamol bei Ratten.

METABOLITE KONTROLLE		DIPYR.10'	DIPYR.1h	DIPYR.12h + 1h
	n=15	n=10	n=13	n=16
G-6-P	813	+3%	-16%	+196% P=0,014
F-6-P	141	+1%	-35% P=0,021	+214% P=0,006
F D P	332	-7%	-12%	-16%
G-6-P F-6-P	6,6	-13%	+18%	-17% P=0,073
F D P F-6-P	2,9	-16%	+24%	-72% P=0,001
D A P	144	+33% P=0,015	-21% P=0,077	+31% P=0,041
G P	6 464	+6%	+19%	-8%
G P D A P	52,2	+35%	+47% P=0,059	-18%
P Y R	222	-13%	-23% P=0,028	+19%
L A C	31 447	+8%	+7%	+10%
L A C P Y R	153,9	+17%	+36% P=0,080	-10%
A T P	11 165	+11%	-7%	+11%
A D P	4 866	+2%	+15%	-12%
A M P	911	+49%	+15%	-44% P=0,006
C P	6 113	+44%	-12%	-11%
A T P A D P	2,6	+11%	-24%	+8%
A N	17 027	+10% P=0,089	± 0%	+1%

Größenangabe in n-Mol/g Trockengewicht

Vergleiche Abb. IV - VI

Die Gehalte an energiereichen Phosphaten sind bei diesen Gruppen gering, aber nicht signifikant erhöht.

2d) 12-stündige Einwirkung von Dipyridamol auf den Energie-Stoffwechsel des nicht erstickten Ratten-Myokard

Die auffälligen Veränderungen der Hexosephosphat-Gehalte in der vorausgegangenen Versuchsgruppe veranlaßt uns, die Wirkung von Dipyridamol bei gleicher Prämedikation über 12 Stunden jedoch nicht bei erstickten, sondern bei optimal beatmeten Tieren zu prüfen. Die Resultate sind in Tabelle 12 und den Anhangs-Abb. I - III dargestellt.

Auch hier fanden wir eine Steigerung der Hexose-Monophosphat-Gehalte besonders bei G-6-P. Sie liegt jedoch absolut und relativ wesentlich unter denjenigen in den 12 Stunden mit Dipyridamol vorbehandelten hypoxischen Herzen gefundenen Steigerungen und ist nicht signifikant. Die Gehalte von GP, DAP, LAC und PYR sowie deren Quotienten sind kaum gegen die Normalgruppe verändert. (LAC = 20 %)

Der Spiegel der energiereichen Phosphate ist geringfügig erhöht. Insgesamt deuten die Werte auf eine geringe Erhöhung des Oxydationsgrades des Zellstoffwechsels hin.

3. Beeinflussung des Energiestoffwechsels durch Dipyridamol im Meerschweinchen-Myocard

Die Untersuchungen an Ratten hatten insgesamt eine nur wenig ausgeprägte Verbesserung des hypoxiebedingten Energiemangels im Myocard erkennen lassen. Diese Befunde standen damit im Gegensatz zu vorausgegangenen Beobachtungen am Meerschweinchen. Sowohl am isolierten Vorhof (Siess, u.a.) als auch am Herzen in vivo (Bussinger) war bei Erstickung eine erhebliche Anhebung

des Energieniveaus nach Dipyridamol-Gaben beobachtet worden. In orientierenden, funktionellen Versuchen, über die später gesprochen werden wird, fanden wir, daß Persantin bei Meerschweinchen in höheren Dosen eine starke Frequenzerniedrigung bewirkt; bei der Ratte ist die negative chronotrope Wirkung geringer. Der Vergleich beider Tierspecies schien uns deshalb geeignet zur Klärung der einleitend diskutierten Frage, in wie weit die Beeinflussung der Herzfunktion für die beobachteten Stoffwechselwirkungen verantwortlich ist.

Die Versuche wurden bei Meerschweinchen in gleicher Anordnung und nach gleichem Zeitplan wie bei den Ratten durchgeführt. Wir prüften an optimal beatmeten Tieren die Wirkung der oben beschriebenen 12-stündigen Dipyridamol-Prämedikation und an definiert erstickten Tieren die Wirkung des gleichen Präparates nach 1-stündiger und nach 12-stündiger Einwirkungsdauer.

3a) Beeinflussung des Energiestoffwechsels optimal beatmeter Meerschweinchen durch Dipyridamol

Die Versuche zur Feststellung der Dipyridamol-Wirkung auf den Myocardstoffwechsel unter aeroben Bedingungen wurden analog dem unter CI 2d für Ratten beschriebenen Vorgehen durchgeführt. Die Substanz wurde in einer Dosierung von je 120 mg/kg K.G. 12 Stunden und 1 Stunde vor Versuchsbeginn o.p. injiziert.

Die Resultate wurden als prozentuale Veränderungen der behandelten Tiere von den nicht behandelten, optimal beatmeten Normaltieren in Tab. 12 und den Anhangs-Abb. XIII - XV dargestellt.

Die Hexoseester zeigen hier die gleichen Veränderungen wie bei den Rattenversuchen. Erhöhung des Hexose-Monophosphates F-6-P um 34 % und geringfügige Steigerung von FDP bedingen ein Absinken des

T A B E L L E 12:

Wirkung von Dipyridamol auf den Energie-Stoffwechsel des nicht erstickten Myokards bei Ratten und Meerschweinchen.

METABOLITE	R A T T E N		M E E R S C H W E I N C H E N	
	NORMAL n=21	DIPYRIDAMOL n=16	NORMAL n=15	DIPYRIDAMOL n= 6
G-6-P	842	+39%	356	+1%
F-6-P	161	+5%	51	+34%
F D P	173	+12%	162	+8%
G-6-P	6,5	+9%	6,9	-11%
F-6-P				
F D P	1,9	-33%	4,4	-29%
F-6-P				
D A P	93	+38%	109	-8%
G P	3 115	+27%	4 016	-11%
G P				
D A P	38,9	+20%	44,9	-1%
P Y R	273	+13%	427	-18%
L A C	12 576	-20%	12 747	-10%
L A C				
P Y R	51,0	-23%	39,4	-1%
A T P	15 796	+8%	16 218	+18% P=0,025
A D P	3 380	-11%	2 462	+10%
A M P	833	-35% P=0,028	1 088	-18%
C P	22 995	+12 %	31 526	-3%
A T P				
A D P	5,0	+8%	6,2	+21%
A N	19 826	+0%	19 792	+16% P=0,048

DIPYRIDAMOL = Versuchsgruppe: DIPYRIDAMOL 1h + 12h
optimal beatmet (PECHCN)

Größenangabe in n-Mol/g Trockengewicht

Vergleiche Abb. I - III und XIII - XV

Quotienten um 29%. Die anderen Glycolyse-Metabolite GP, DAP, LAC und PYR sowie deren Quotienten sind durchweg gering erniedrigt (nicht signifikant). Der ATP-Gehalt ist mit einer Steigerung von 18 % signifikant erhöht, ebenso die ATP/ADP-Relation mit +21 %. Bei den Meerschweinchen zeigen die Stoffwechselgrößen noch deutlicher als bei den Ratten das Bild eines erhöhten Oxydationsgrades. Als Ursache ist auch hier zu diskutieren, daß die bei unseren Normaltieren, die mit Luft ausreichend beatmet wurden, aus den relativ hohen LAC/PYR- und GP/DAP-Quotienten zu schließende geringe Hypoxie durch Dipyridamol günstig beeinflußt wird.

3b) Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechselveränderungen durch einstündige Dipyridamol-Einwirkung

Auch die hypoxiebedingten Stoffwechseländerungen wurden beim Meerschweinchen stärker beeinflußt als bei der Ratte. In Tabelle 13 und den Anhangs-Abb. XVI - XVIII stellen wir die prozentualen Veränderungen der mit Persantin vorbehandelten Versuchstiere bezogen auf die definiert erstickten Kontrolltiere dar.

Bei einstündiger Einwirkungsdauer kommt es auch hier im Gegensatz zu den Kontrollen zu einer ähnlichen Steigerung der Hexose-Monophosphate. Der hypoxiebedingte FDP-Anstieg ist wie bei den Ratten verringert, der FDP/F-6-P -Quotient demzufolge stark erniedrigt (F-6-P +51 % signifikant).

Da die Konzentrationen der H-Transportmetabolite GP und LAC ebenso wie die Quotienten GP/DAP und LAC/PYR gering erhöht sind und keine Hemmung der Glycolyse-Aktivität anzeigen, gelten auch hier die für die Beurteilung des erniedrigten FDP/F-6-P -Quotienten bei Ratten bereits diskutierten Überlegungen.

Das Energieniveau wird bei den mit Dipyridamol behandelten Meerschweinchen verbessert. Die Gehalte an

ATP und CP sind um 10 % bzw. 34 % nicht signifikant erhöht; die Folge davon ist ein Anstieg des ATP/ADP -Quotienten um 41 %.

3c) Beeinflussung der hypoxiebedingten Stoffwechselwirkungen durch 12 Stunden dauernde Dipyridamol-Einwirkung

Von allen Versuchsgruppen wurden die stärksten Dipyridamol-Wirkungen bei 12 Stunden vor Versuchsbeginn prämedizierten Meerschweinchen gesehen. Die Gehalte an G-6-P und F-6-P waren gegenüber der Kontrollgruppe beträchtlich und statistisch sicher erhöht. Der hypoxiebedingte FDP-Anstieg war auch hier verringert. Der FDP/F-6-P -Quotient lag um 63 % signifikant niedriger als die Kontrollgruppe, sogar im Streubereich der optimal beatmeten Normalgruppe.

Bei dieser Versuchsgruppe fanden wir auch am ausgeprägtesten eine signifikante Verringerung der LAC- und PYR-Gehalte. Der LAC/PYR -Quotient zeigte sich gegenüber der Kontrolle um 58 %, der GP/DAP -Quotient um 37 % erniedrigt.

Das Energieniveau des Myocards war hier sicher erhöht, die ATP-Gehalte lagen um 42 %, die CP-Gehalte um 128 % über den Kontrollwerten und erreichten sogar absolut die ATP- und CP-Konzentrationen nicht erstickter Normaltiere.

Die AMP-Gehalte waren um 31 % signifikant erniedrigt.

4. Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechselveränderungen durch coronarerweiternde Nucleoside bei Ratten und Meerschweinchen (Recosen)

Bei Untersuchungen mit Dipyridamol an hypoxischen Herzen zeigten die Metabolit-Konzentrationen und die Gehalte an energiereichen Phosphaten Veränderungen, die auf eine Verbesserung des Oxydationsgrades der Myocardzelle hinweisen. Diese Wirkung könnte auf einer Erweiterung des

T A B E L L E 13:

Beeinflussung hypoxiebedingter Energie-Stoffwechsel-
Veränderungen des Myokards durch Einwirkung von
Dipyridamol und von Recosen bei Meerschweinchen.

METABOLITE	KONTROLLE n=15	DIPYR. 1h n=13	DIPYR. 12h+1h n=12	RECOPEN 1h n=8
G-6-P	484	+37% P=0,076	+51% P=0,035	+24%
F-6-P	56	+59% P=0,006	+122% P=0,001	+62% P=0,015
F D P	375	-29%	-7%	-28%
G-6-P F-6-P	9,4	-11% P=0,063	-26%	-28% P=0,043
F D P F-6-P	7,7	-54%	-69% P=0,019	-54% P=0,094
D A P	159	-32%	+3%	-23%
G P	5 526	+3%	-18%	+10%
G P D A P	54,3	+43%	-37%	-6%
P Y R	359	+0%	+8%	+13%
L A C	31 754	+17%	-31% P=0,042	-23%
L A C P Y R	94,0	+25%	-58%	-34% P=0,071
A T P	13 448	+10%	+42% P= 0,072	+9%
A D P	4 021	-10%	-33%	+2%
A M P	1 292	+5%	-31% P=0,012	-9%
C P	13 463	+34%	+128%	+1%
A T P A D P	3,6	+41%	+111%	+5%
A N	18 632	+6%	+23%	+7%

Größenangabe in N-Mol/g Trockengewicht

Vergleiche Abb. XVI - XVIII

Coronarsystems beruhen. Es war daran zu denken, daß diese Erhöhung der durch das Myocard strömenden Blutmenge den Zellen auch unter Hypoxie mehr Sauerstoff zuführen kann. Gerlach u.a. fanden unter Einwirkung von Dipyridamol einen Anstau von Adenosin im Myocard. Adenosin ruft eine starke Coronardilatation hervor und vermindert die Frequenz.

Bretschneider, Gerlach u.a. nehmen deshalb an, daß Gefäß- und Stoffwechselwirkung von Persantin auf der Erhöhung der Adenosin-Konzentration im Herzen beruhen. Um den Anteil der bei Dipyridamol-Gabe nachgewiesenen verbesserten Coronardurchblutung als Ursache der beobachteten Stoffwechseleffekte beurteilen zu können, erschien es uns nach der Gerlach'schen Theorie sinnvoll analoge Untersuchungen mit Adenosin durchzuführen. Außer der Wirkung eines reinen Adenosinpräparates prüften wir die Wirkung eines wässrigen Herzextraktes (Recosen[®]) auf den Energiestoffwechsel. Recosen enthält neben Adenosin noch andere auch unter Hypoxie im Myocard entstehende Nucleoside und Nucleotide, die alle eine Coronardilatation bewirken.

4a) Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechsel-Veränderungen durch Adenosin bei Ratten

Adenosin wurde den Dipyridamol-Versuchen entsprechend 10 Minuten und 1 Stunde vor Versuchsbeginn in einer 0,1%igen wässrigen Lösung in Mengen von 6 mg/kg KG i.p. injiziert. Die Ergebnisse dieser beiden Versuchsgruppen mit 10-minütiger sowie 1-stündiger Einwirkungsdauer von Adenosin wurden als prozentuale Veränderungen gegen erstickte Kontroll-Tiere in Tabelle 14 und Anhangs-Abb. X - XII dargestellt. Die Absolutwerte sind den Anhangs-Tabellen zu entnehmen. Beide Adenosin-Gruppen zeigen eine geringe Erhöhung der F-6-P-Gehalte und geringe Senkungen der FDP-Konzentrationen;

folglich sind die FDP/F-6-P -Quotienten erniedrigt (keine Signifikanz).

Die H-Transportmetabolite GP und LAC sind mäßig erhöht, DAP und PYP liegen niedriger. Die Redox-Quotienten liegen deshalb in allen Fällen über denen der Kontroll-Tiere (bei 10 min-Versuch: GP/DAP +75 % signifikant). Die energiereichen Phosphate zeigen nur unwesentliche Abweichungen von den Kontrollen. Die AMP-Werte sowie die Summen der Adenosinnucleotide sind durchweg erhöht. Dieser Befund könnte auf eine Phosphorylierung des zugeführten Adenosin hinweisen.

4b) Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechseleränderungen durch Recosen[®] bei Ratten

Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 14 und den Anhangs-Abb. VII u. XII dargestellt.

Der Herzgesamtextrakt Recosen zeigte nach 10-minütiger sowie 1-stündiger Einwirkung ein ähnliches Bild wie Adenosin. Lediglich die AMP-Gehalte waren hier deutlich stärker als bei Adenosin mit einer Steigerung von 29 % bzw. 72 % und zwar signifikant erhöht.

T A B E L L E 14:

Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechsel-Veränderungen
durch Adenosin - und Recosen - Einwirkungen bei Ratten.

METABOLITE	KONTROLLE n=22	RECOSEN 10' n=11	RECOSEN 1h n= 7	ADENOSIN 10' n= 6	ADENOSIN 1h n= 5
G-6-P	813	+27%	-9%	+17%	+13%
F-6-P	141	+8%	-22%	+6%	-5%
F D P	332	-2%	+9%	-7%	-5%
G-6-P F-6-P	6,6	+4%	+7%	-3%	+6%
F D P F-6-P	2,9	-9%	+24%	-28%	-13%
D A P	144	-1%	+18%	-36% P=0,006	-24%
G P	6 464	+19%	+5%	+29%	+19%
G P D A P	52,2	+14%	+3%	+75% P=0,006	+21%
P Y R	222	+16%	-7%	-9%	-12%
L A C	31 447	±0%	+29%	+1%	-19%
L A C P Y R	153,9	-11%	+36%	+21%	+18%
A T P	11 165	+2%	-2%	+7%	+13%
A D P	4 866	-2%	+8%	+1%	-3%
A M P	911	+29% P=0,088	+72% P=0,001	+26%	+17%
C P	6 113	-6%	+67%	-7%	+15%
A T P A D P	2,6	+7%	-14%	+6%	+5%
A N	17 027	+2%	+4%	+8%	+8%

Größenangabe in n-Mol/g Trockengewicht
Vergleiche Abb. X - XII

4c) Beeinflussung hypoxiebedingter Stoffwechseler-
änderungen durch Recosen bei Meerschweinchen

Wie wir bereits bei den Dipyridamol-Versuchen beobachteten, waren die Veränderungen beim hypoxischen Meerschweinchen-Herzen auch unter 1-stündiger Recosen-Einwirkung augenfälliger als bei Ratten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 und Anhangs-Abb. XIII - XVIII einzusehen.

Der Anstieg der Hexose-Monophosphate betrug bei G-6-P 24 % und bei F-6-P 62 % ($P = 0,015$). Der Gehalt an FDP war um 28 % erniedrigt. Daraus resultiert ein um 54 % herabgesetzter FDP/F-6-P -Quotient. Der hypoxiebedingte Δ LAC-Anstieg war verringert, der Redox-Quotient LAC/PYR um 34 % erniedrigt. Die energiereichen Phosphate ATP und CP lagen im Streubereich der Kontrolle gering erhöht.

5. Veränderung des Energiestoffwechsels durch Einwirkung
der Testsubstanz Ra 433 am nicht hypoxischen Rattenherzen

Nach Abschluß der beschriebenen pharmakologischen Untersuchungen prüften wir noch an einigen Ratten in orientierenden Versuchen die Wirkung des dem Persantin verwandten Pyridin-Derivates Ra 433 auf den Energiestoffwechsel. Das Präparat injizierten wir als 0,5%ige Lösung 1 Stunde vor der Herzentnahme in den Dosierungen 30, 60 und 90 mg/kg K.G. i.p. Die Ratten wurden mit Urethan narkotisiert, tracheotomiert und beatmet. Ohne vorausgegangene Erstickung entnahmen wir die Herzen mittels Frierstopp. Die biochemischen Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 15 zusammengestellt.

Obwohl wir in diesen Versuchen nur wenige Tiere testeten, zeigten sich doch deutlichere Veränderungen der Metabolitgehalte durch Ra 433 als bei unseren früheren Versuchsreihen. Durchweg fiel ein Anstieg der Hexose-Monophosphate G-6-P und F-6-P um maximal +66 % bzw. +100 % auf.

Bei den höheren Dosierungen waren die FDP-Konzentrationen gering erniedrigt, die FDP/F-6-P -Quotienten deutlich erniedrigt. Die H-Transportmetabolite LAC und GP zeigten eine deutliche Erniedrigung um maximal 42 % bzw. 68 %; dementsprechend waren auch die Redox-Quotienten bis 40 % erniedrigt.

Die energiereichen Phosphate ATP und CP sowie der ATP/ADP -Quotient sind massiv erhöht.

Diese Befunde sprechen für eine Glycolyse-Hemmung, eine Verringerung des unvermeidlich vorhandenen Hypoxiegrades und eine deutliche Erhöhung des Energiepotentials der behandelten Tiere.

T A B E L L E 15:

Veränderungen des Energie-Stoffwechsels durch
Einwirkung der Testsubstanz Ra 433 an nicht
hypoxischen Rattenherzen.

METABOLITE	NORMAL n=2	Ra 30mg/kg n=3	NORMAL n=4	Ra 60mg/kg* n=6	NORMAL n=2	Ra 90mg/kg n=2
G-6-P	1 040	+17%	877	+51%	985	+66%
F-6-P	186	+19%	175	+100%	185	+57%
F D P	166	+39%	145	-19%	174	-10%
F D P F-6-P	0,9	+15%	0,8	-60%	0,9	-44%
D A P	289	+3%	199	+18%	227	+21%
G P	3 878	-10%	9 191	-68%	3 837	-22%
G P D A P	13,4	-9%	46,2	-4%	16,9	-36%
P Y R	446	-12%	376	-6%	481	+2%
L A C	15 650	-42%	34 601	-17%	19 944	-40%
L A C P Y R	35,0	-33%	92,0	-10%	20,4	-41%
A T P	15 287	+ 4%	15 827	+10%	14 886	+39%
A D P	2 867	+12%	3 359	+6%	2 600	+16%
A T P A D P	5,2	-4%	4,7	±0%	5,7	+15%
C P	9 890	+24%	7 852	+53%	11 130	+14%

* Herzentnahme nach ca. 30 Sekunden Anoxie.

Größenangabe in n-Mol/g Trockengewicht

II. Pharmakologische Beeinflussung der Herzfunktion

Wie im methodischen Teil ausführlich beschrieben wurde, registrierten wir synchron zueinander EKG, Blutdruck und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Aorta ascendens. Die Messungen ermöglichten es, uns eine Fülle von Parametern zu berechnen, die ein Bild der Herzfunktion unter dem besonderen Blickwinkel der Energieentfaltung zeichnen. In Tab. 8 Seite 52 sind die physiologischen Ergebnisse unseres Meßsystems aufgeführt. Besonderen Aussagewert haben die folgenden Parameter: Frequenz, Schlagvolumen, Minutenvolumen, max. Strömungsgeschwindigkeit, max. Strömungsbeschleunigung, Druckvolumen-Arbeit eines Herzschlages, max. und mittlere Druckvolumen-Leistung. Die physiologische Bedeutung der auf den Kurven ermittelten Meßwerte ist dem methodischen Teil zu entnehmen.

1a) Untersuchungen der Herzfunktion bei optimal beatmeten Tieren und zeitlicher Verlauf der physiologischen Parameter während mehrfacher i.v. Infusionen von Ringerlösung

Bevor wir die Wirkung verschiedener Pharmaka, sowie der definierten Erstickung auf die Herzfunktion sei der Verlauf unserer physiologischen Parameter an optimal beatmeten Ratten und Meerschweinchen dargestellt. Ohne Beeinflussung der Versuchstiere durch Medikamente oder andere Maßnahmen, blieben unsere Meßwerte in engen Grenzen über Zeiträume von mindestens 45 Minuten konstant. Es gab sogar Herzen, die bis 6 Stunden lang schlugen und in den ersten 1 - 2 Stunden nur geringfügig abfallende Herzleistungen zeigten.

Weiterhin war zu prüfen, ob intravenöse Infusionen von Ringerlösung bei maximaler Infusionsgeschwindigkeit unseres Gerätes die physiologischen Ergebnisse des Meßsystems beeinflussen. Wir beobachteten bei einigen Tieren zu Anfang der ersten Infusion nach 0,3 - 0,5 ml eine geringe Zunahme der Herzleistung. Die Meßwerte hielten sich aber nach dieser primären Einstellung über lange

Zeit und bei wiederholter Infusion von 1,2 ml auf gleicher Höhe. Bei den späteren pharmakologischen Versuchen wurden geringere Flüssigkeitsmengen infundiert.

Anhand dieser Vorversuche konnten wir feststellen, daß wir bei später durchgeführten Infusionen von Pharmaka keine Volumenwirkung auf unsere Meßwerte zu erwarten hatten. Außerdem konnten wir spontane Veränderungen der Herzfunktion während Versuchszeiten bis zu einer Stunde praktisch ausschließen.

b) Wirkung von Dipyridamol-Infusionen auf die Herzfunktion

Wir infundierten "optimal" beatmeten Ratten und Meerschweinchen 0,5 %ige Persantin-Lösungen mit einer Geschwindigkeit von 0,25 ml/min. Sofort nach Beginn der Infusion kam es zu einem Anstieg der Flowmeter-Ausschläge um 20 - 40 %, sowie zu einer geringen Erhöhung des systolischen Blutdruckes, mit gleichzeitiger Senkung der Schlagfrequenz um höchstens 10 %.

Aus den Meßwerten der Flowkurve berechneten wir, daß alle unsere Größen-Steigerungen von 14 - 66 % erfuhren. Wenn 5 bis 10 mg Persantin pro kg KG eingeflossen waren, beendeten wir die Infusionen.

Die Steigerungen der Druck und Flowmeter-Ausschläge kehrten nach 2 - 3 Minuten auf die Ausgangshöhen zurück. Die Schlagfrequenz erhöhte sich nicht wieder, sie fiel sogar noch etwas ab.

Diese Ergebnisse ließen sich bei wiederholten Infusionen hintereinander reproduzieren, bis die Flowmeterausschläge zusammen mit dem Blutdruck abfielen und die Herzen insuffizient wurden.

Infundierten wir bei Ratten mehr als 10 mg/kg K.G., bei Meerschweinchen mehr als 6 mg/kg K.G., so bekamen die Herzen plötzlich einen 2:1 a.v. Block und schlugen mit halber Frequenz und stark erhöhtem Schlagvolumen weiter.

Wenn wir zu diesem Zeitpunkt die Infusion abbrachen, erhielten sich die Herzen meistens nach kurzer Zeit wieder und der Block verschwand. Wir verglichen die zeitlichen Veränderungen der Herzfrequenz bei optimal beatmeten Tieren, denen bereits Persantin in Dosen von 5 bis 10 mg/kg K.G. i.v. infundiert worden war, ohne daß ein a.v.-Block ausgelöst wurde, mit dem Frequenzverlauf von Normaltieren.

Es fiel auf, daß sich die Frequenz der Dipyridamol-Tiere in Zeiträumen von 5 min bis 30 min allmählich auf die Hälfte der Werte kurz nach der Infusion verringerten, während die Frequenzen der Normaltiere konstant blieben oder nur geringfügig abfielen.

Bei Tieren, die bereits unter Persantin-Wirkung standen genügten geringere Persantinnmengen um den Block erstmals oder erneut zu erzeugen.

Wir beobachteten bei akuter Einwirkung von Dipyridamol keine prinzipiellen Unterschiede zwischen Ratten und Meerschweinchen. Zusammenfassend zeigten diese Versuche eine positive inotrope sowie eine negativ chronotrope und dromotrope Wirkung des Pyridamol.

Infusionsdauer: 1: 12"
 0,3ml 0,5% Pers.=5mg/kg K.G.

E K G

PM = 242 Schläge/min
 MV = 101 mm³
 SMA = 24,5 ml/min
 BMA = 94 ml/min
 DS = 69 ml/sec²
 MIDL = 42 Torr
 MADL = 172 p · mm/sec
 HSDA = 867 p · mm/sec
 HSDA = 44 p · mm

B L U T D R U C K

F L O W

SENS = 16,8ml/min.
 SK = 4; M = 20 mm

Zeitschreibung: 1. Strich/sec

PM = 216 Schläge/min
 SV = 128 mm³
 MV = 28,0 ml/min
 SMA = 131 ml/min
 BMA = 117 ml/sec²
 DS = 50 Torr
 MIDL = 221 p · mm/sec
 MADL = 1441 p · mm/sec
 HSDA = 53 p · mm

c) Wirkung von Dipyridamol bei 12-stündiger Vorausgabe

Bei den Untersuchungen zur Beeinflussung hypoxiebedingter Veränderungen des Energiestoffwechsels s. S. durch Dipyridamol hatten wir festgestellt, daß die deutlichsten biochemischen Effekte bei der Meer-schweinchen-Gruppe 12 h + 1 h aufgetreten sind. Deshalb prämedizierten wir eine Gruppe von neun Meer-schweinchen in der gleichen Weise durch je eine i.p. Injektion von 120 mg Persantin/kg K.G. 12 Stunden und 1 Stunde vor Versuchsbeginn (Dipyridamol 12 h + 1 h) und verglichen diese Versuchsgruppe mit acht nicht vor-behandelten Tieren als K₀ntrollgruppe.

In Tabelle 16 sind die Absolutwerte der Parameter der behandelten und der unbehandelten Gruppe bei optimaler Beatmung einander gegenübergestellt.

Allgemein fällt auf, daß bei der K₀ntrollgruppe alle Werte mehr streuen als bei der Dipyridamolgruppe. Die Unterschiede der Mittelwerte zwischen Kontrollgruppe und Dipyridamolgruppe sind gering; sie liegen aber durchweg bei der behandelten Gruppe unter denen der Vergleichsgruppe. Die Persantin-Tiere haben durchschnittlich um 7 % geringere Herzfrequenzen und um 11 % ge-ringere Schlagvolumina; daraus resultieren um durch-schnittlich 18 % verminderte Herzminutenvolumina. Am augenfälligsten ist der Unterschied bei den Blutdruck-werten, die unter Dipyridamol-Einwirkung systolisch um 25 % und diastolisch um 42 % erniedrigt sind. Die Folge der genannten Veränderungen ist eine Verminderung der Druck-Volumenarbeit eines Herzschlages um 42 % und der mittleren und der max. Druck-Volumenleistungen um 42 % bzw. 46 %. Vorbehandlung mit Dipyridamol auf das Meer-schweinchen-Herz führt zu einem starken Absinken der mittleren Druck-Volumen-Leistung um 46 %.

d) Wirkung der Testsubstanz Ra 433 bei i.v.-Infusion

Wir infundierten Ratten und Meerschweinchen die Test-substanz Ra 433 und machten übereinstimmend Beobachtungen

In Tabelle 17 und den Abb. 10 u. 11 a u. b haben wir in einem typischen Versuch an einer Ratte die Veränderungen der Meßwerte in Abhängigkeit von der Zeit und der infundierten Ra 433-Menge dargestellt.

Mit einer Dauerinfusion führten wir dem Tier (der Ratte) intravenös eine 0,5 %ige Ra 433-Lösung mit Strömungsgeschwindigkeiten von 0,06 und 0,12 ml/min zu.

Mit steigender, infundierter Substanzmenge bis zu 15 mg/kg K.G. stiegen der systolische Blutdruck und die Flowmeterausschläge deutlich an, der diastolische Blutdruck fiel ab und die Herzfrequenz ging um 8 % zurück.

Bei weiterer Zufuhr von Ra 433 bis zu einer Gesamtmenge von 53 mg/kg K.G. wurden die Ausschläge von Blutdruck und Flow langsam wieder kleiner um dann plötzlich steil abzufallen; das Herz wurde insuffizient.

Bei entsprechenden Versuchen an Meerschweinchen fanden wir im Ansprechen der Frequenz auf die Substanz Ra 433 einen deutlichen Unterschied zu den Befunden bei Ratten. Bereits bei Dosen von 3 bis 5 mg/kg K.G. fiel die Frequenz auf $\frac{2}{3}$ der Ausgangswerte ab. Trotz Anstieg des Schlagvolumens ging das Minutenvolumen zurück. Der Blutdruck fiel ab. Dadurch wurde die erbrachte mittlere Druckleistung erniedrigt.

Tabelle 18 zeigt die Veränderungen der Herzfunktion eines Meerschweinchens während einer sechs Minuten dauernden Infusion von 3 mg Ra 433/kg K.G.

Als Folge der Einwirkung von maximal 3 mg/kg dieser Substanz fielen folgende prozentuale Veränderungen der funktionellen Größen auf:

Frequenz - 39 %, Schlagvolumen +30 %, Minutenvolumen -19 %, max. Strömungsgeschwindigkeit +46 %, max. Strömungsbeschleunigung +57 %, mittlerer Blutdruck -27 %, prozentualer Anteil aller Diastolen bezogen auf die Zeiteinheit +47 %, mittlere Druck-Volumen-Leistung -44 %, max. Druck-

Tabelle 16:

Wirkung von Dipyridamol bei 12- u. 1-stündigen Vorausgaben
auf die Herzfunktion optimal beatmeter Meerschweinchen

VERSUCH	PM 1/min	SV ₃ mm ³	MV ml/min	SMA ml/min	BMA ml/sec ²	DS Torr
Kontroll- gruppe:						
3.10.MS.1	234	105	24,7	101	75	37
5.10.MS.1	291	182	53,0	261	305	62
6.10.MS.1	260	122	31,8	170	198	42
12.10.MS.1	342	161	55,2	289	42	58
12.10.MS.5	319	312	99,5	381	490	52
18.10.MS.4	274	215	58,8	205	207	40
6.11.MS.1	273	360	98,4	480	715	100
6.11.MS.2	336	151	50,6	250	333	97
.						
Mittelwerte:	290	201	59,0	267	295	61
.						
Versuchs- gruppe:						
5.10.MS.4	204	158	32,3	105	96	26
12.10.MS.2	244	166	40,6	233	307	51
12.10.MS.3	311	163	50,7	199	245	45
12.10.MS.4	309	169	52,2	207	230	32
18.10.MS.1	277	150	41,6	224	265	38
18.10.MS.2	270	225	60,7	308	396	44
18.10.MS.3	269	151	40,7	236	343	50
19.10.MS.9	290	189	54,6	277	413	60
6.11.MS.3	260	240	62,5	416	588	69
.						
Mittelwerte:	270	179	48,4	245	320	46
.						
%	-7%	-11%	-18%	-9%	+8%	-25%

DD Torr	ZAN msec	ZSY msec	HSDA p·mm	MIDL p·mm/sec	MADL <u>p·mm</u> sec	FORM-Q	ZEIT min
22	43	155	42	165	846	9	17
51	37	123	140	679	3668	30	12
24	29	124	55	238	1616	18	23
40	25	98	108	613	3799	40	21
26	21	103	165	880	4489	47	15
13	33	135	77	353	1859	20	33
77	27	118	433	1973	10882	52	39
72	25	93	173	969	5506	37	38
.							
40	29	118	148	733	4802	31	24
.							
13	40	185	42	143	620	Ø	16
30	25	120	92	373	2693	25	31
26	26	115	72	408	2034	22	23
19	31	119	59	302	1503	23	23
16	28	113	55	255	1930	26	40
16	20	115	92	413	3072	32	23
26	23	88	78	350	2679	36	36
35	24	105	122	588	3763	34	23
38	27	106	175	758	6507	53	28
.							
24	27	118	87	398	2755	31	27
.							
-40%	-7%	±0%	-42%	-46%	-43%	±10%	±12%

Abb.: 10 Wirkung einer Dauer-Infusion der Testsubstanz Ra 433 auf die Herzfunktion einer Ratte

Zeit: 30'

Zeit: 30'

Zeit: 25'

Zeit: 15'

Zeit: 12'

Zeit: 6'

Zeit: 0'

EKG

196/min

200/min

210/min

216/min

217/min

Frequenz: 228/min

Ra 433-Infusion

Gesamtdosis: 5 mg/kg

53 mg/kg

43 mg/kg

20 mg/kg

15 mg/kg

- 86 -

Blutdruck185 mm²302 mm²270 mm²275 mm²250 mm²Fläche: 225 mm²Flow

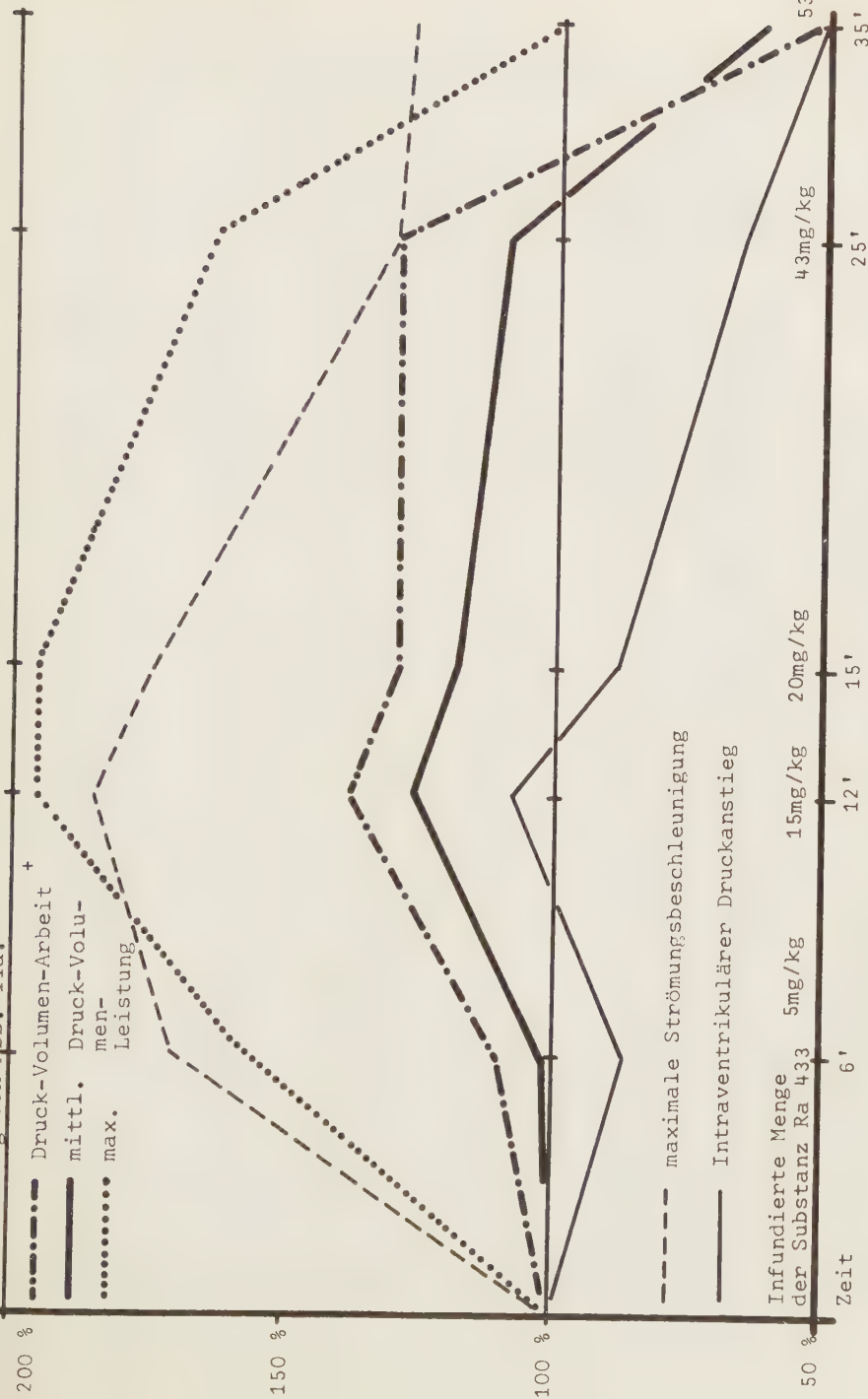
Tab. 17:

Veränderungen der physiologischen Parameter während einer Ra 433-Dauerinfusion

Zeit min	0'	6'	12'	15'	25'	30'
Infus.* mg/kg	0	5	15	20	43	53
PM l/min	228 =100%	217 -5%	216 -6%	210 -8%	200 -13%	196 -15%
SV ₃ mm ³	63 =100%	70 +11%	77 +22%	76 +22%	85 +34%	52 -18%
MV ml/min	14,4 =100%	15,2 +5%	16,2 +12%	16,3 +13%	16,9 +17%	10,2 +30%
SMA ml/min	81 =100%	124 +53%	138 +70%	138 +70%	128 +58%	94 +16%
BMA ml/sec ²	86 =100%	146 +70%	159 +85%	150 +74%	112 +30%	110 +27%
DS Torr	32 =100%	36 +3%	40 +14%	37 +6%	36 +3%	32 -16%
DD Torr	16 =100%	12 -25%	12 -25%	11 -31%	10 -38%	18 -39%
DM Torr	24 =100%	24 -4%	26 +52%	26 +4%	23 -8%	19 -24%
DAMP Torr	16 =100%	24 +27%	28 +47%	26 +37%	26 +37%	22 +16%
ZSY msec	115 =100%	95 -17%	98 -15%	95 -17%	105 -9%	100 -13%
PZDI %	58 =100%	66 +14%	65 +13%	66 +14%	65 +13%	67 +16%
HSDA p·mm	21,4 =100%	23 +10%	27 +29%	27 +29%	27 +29%	13,4 -38%
MIDL p·mm/sec	79 =100%	80 +1%	93 +18%	93 +18%	86 +9%	43 -46%
MADL p·mm/sec	624 =100%	982 +57%	1214 +95%	1214 +95%	1014 +63%	620 -1%
DVAN p/mm ² ·sec	6,1 =100%	5,3 -13%	6,6 +8%	5,4 -11%	4,0 -34%	3,1 -49%
FORM	10 =100%	19 +90%	20 +100%	21 +110%	18 +80%	14 +40%



Abb. 11a



+ eines Herzschlages

Tab. 18:

Veränderungen der Herzfunktion eines Meerschweinchens während einer i.V. Infusion von Ra 433

Zeit	0'	1'	4'	6'	7'	11'
Infusion	Anfang 0mg/kg	Ra 433-Infusion 0,5mg/kg 2,0mg/kg		Ende 3,0mg/kg	keine Infusion	
PM 1/min	291 =100%	263 +2%	222 -14%	180 -39%	237 -19%	260 -11%
SV _{mm} ³	104 =100%	106 +2%	121 +16%	135 +30%	106 +2%	97 -7%
MV ml/min	30,1 =100%	27,8 -8%	26,9 -11%	24,3 -19%	25,1 -17%	25,2 -16%
SMA ml/min	127 =100%	126 -1%	165 +30%	186 +46%	154 +21%	142 +12%
BMA ml/sec ²	150 =100%	141 -6%	195 +30%	235 +57%	197 +31%	181 +21%
DS Torr	37 =100%	26 -30%	26 -30%	30 -19%	26 -30%	25 -32%
DM Torr	26 =100%	18 -31%	17 -35%	19 -27%	17 -35%	17 -35%
DAMP Torr	21 =100%	17 -19%	19 -9%	23 +10%	19 -9%	16 -24%
PZDI %	45 =100%	50 +11%	60 +33%	66 +47%	59 +31%	56 +24%
HSDA p·mm	37 =100%	25 -33%	27 -27%	34 -8%	24 -35%	22 -41%
MIDL p·mm/sec	181 =100%	110 -39%	101 -44%	102 -44%	94 -48%	97 -46%
MADL 1 p·mm/sec	775 =100%	543 -30%	635 -18%	969 +25%	559 -18%	451 -42%
MADL 2 p·mm/sec	775 =100%	640 -17%	891 +15%	1162 +50%	819 +6%	695 -10%
DVAN _{p/mm} ² ·sec	7,1 =100%	4,4 -39%	3,8 -47%	3,9 -45%	3,7 -48%	4,6 -35%
FORM-Q	15 =100%	14 -7%	20 +33%	21 +40%	20 +33%	19 +27%

Es ist denkbar, daß diese Veränderungen der Herzfunktion dem Myocard die Möglichkeit einer Erhöhung des Oxydationsgrades geben. Bei einer stark verminderten Frequenz, die den Wirkungsgrad erhöht, muß das Herz weniger Druckarbeit leisten. Eine Verlängerung der Diastolendauer ermöglicht eine Erhöhung der coronaren Durchblutung.

Für die Vermutung einer durch bessere O_2 -Versorgung des Myocards bedingten Steigerung des Energiepotentials sprechen die beobachteten starken Erhöhungen von max. Strömungsgeschwindigkeit und max. Strömungsbeschleunigung sowie der maximalen Druck-Volumen-Leistung.

e) Wirkung von Adenosin-Infusionen

Die Wirkung von Adenosin auf die Herzfunktion ist bei Ratten und Meerschweinchen prinzipiell gleich. Bei Infusionsversuchen mit Adenosin machten wir eine Beobachtung, die andeutungsweise auch bei Persantin und etwas deutlicher bei Recosen gesehen wurde. Nicht die absolute infundierte Substanzmenge, sondern die Geschwindigkeit, mit der sie infundiert wird, bedingt das Ausmaß der Veränderungen funktioneller Parameter. Abb. 12 a u. b und Tabelle 19 zeigen, wie intravenöse Infusionen von Adenosin sowie von Recosen die Herzfunktion des Meerschweinchens verändern. Der dargestellte Versuch ist repräsentativ für viele funktionelle Untersuchungen der Adenosin-Wirkung am Herzen. Das Tier wurde nach der üblichen Weise narkotisiert, optimal beatmet und operiert. Wir infundierten dem 370 g schweren weiblichen Meerschweinchen eine 0,1 %ige Adenosin-Lösung zunächst 3 Minuten mit der Strömungsgeschwindigkeit 0,06 ml/min. Dabei zeigten die mechano- und elektrophysiologischen Ergebnisse kaum Abweichungen von den Ausgangswerten. Nach der 3. Minute erhöhten wir die Strömungsgeschwindigkeit auf 0,12 ml/min. 2 Minuten später war die Herzfrequenz um 8 % abgefallen, alle anderen Parameter um 30 bis 100 % der Werte zur Zeit 0 angestiegen. Mit der Strömungsgeschwindigkeit von 0,12 ml/min infundierten wir dem Tier kontinuierlich bis zur 18. Minute insgesamt 2,0 ml 0,1 %ige Adenosin-Lösung. Dem Volumen von 0,12 ml einer 0,1 %igen Adenosin-Lösung entspricht eine Substanzmenge von 0,32 mg Adenosin pro kg K.G. Bei dieser Applikation fiel nach 2 Minuten (5. Versuchsminute) die Herzfrequenz von 251 auf 234 Schläge/Minute ab. Alle anderen Parameter der Herzfunktion stiegen um 30 bis 100 % ihrer Ausgangswerte an. Bei weiterer kontinuierlicher Adenosin-Zufuhr von 0,32 mg/kg K.G. min während einer Infusionsdauer von 15 Minuten blieben alle Veränderungen bis zur 13. Minute annähernd

konstant. Bis zur 18. Minute fielen besonders die die Herzleistung charakterisierenden Größen etwas ab.

In der 19. Minute schalteten wir auf die maximale Infusionsgeschwindigkeit unseres Gerätes von 0,25 ml/min um. Bereits 40 Sekunden später, als weitere 0,15 ml denen 0,22 mg Adenosin/kg K.G. entsprechen infundiert waren, fiel plötzlich die Frequenz von 221 Schlägen pro Minute auf 108 ab. Das EKG zeigte das Bild eines 2:1 a.v. Blockes. Gleichzeitig stiegen Schlagvolumen, Druck-Volumen-Arbeit eines Herzschlages, maximale Druck-Volumen-Leistung und der Anteil aller Diastolen an der Zeiteinheit steil an. Blutdruck, Minutenvolumen und mittlere Druck-Volumen-Leistung fielen ab.

Wenige Sekunden nach dem Sturz der Schlagfrequenz schalteten wir die Infusion ab. 25 Sekunden später stellte sich ebenso schlagartig die alte Frequenz wieder ein. Schlagvolumen und relative Diastolendauer fielen wieder ab. Alle anderen funktionellen Parameter stiegen steil um mehr als 100 % an. Diese überschießende Leistungssteigerung des Herzens normalisierte sich nach einigen Minuten wieder; der Blutdruck, die maximale Beschleunigung und die maximale und mittlere Druck-Volumen-Leistung waren noch nach 14 Minuten um 50 % erhöht. Während der 14-minütigen Pause nach dem durch Adenosin ausgelösten Block war die Frequenz von 224 auf 242 Schläge pro Minute angestiegen. Eine spontane Frequenzsteigerung haben wir bei anderen Versuchen nie beobachtet. Die beschriebenen Befunde gestatten interessante Schlüsse über die Adenosinwirkung am Herzen.

1. Adenosin wird sehr schnell mit einer Geschwindigkeit von ca. 0,32 mg/kg K.G. • min abgebaut.
2. Adenosin wirkt negativ chronotrop und negativ dromotrop.
3. Adenosin hat eine positive inotrope Wirkung.
4. Adenosin ermöglicht eine längere und bessere Coronardurchblutung.

5. Adenosin erweitert die periphere Strombahn.

(Die Blutdruckamplitude steigt weit höher an als die Frequenzverminderung erwarten läßt).

6. Adenosin führt durch die Energie sparende Frequenzverlangsamung und gleichzeitige Leistungssteigerung (Steigerung des Wirkungsgrades) zu einer Ökonomisierung der Herzfunktion.

f) Wirkung von Recosen-Infusionen

In gleicher Weise wie bei den Versuchen mit Adenosin prüften wir die Wirkung des Gesamtherzextraktes Recosen[®] auf die Hämodynamik von Meerschweinchenherzen. Der Vergleich der Adenosin- und Recosen-Effekte sollte uns Aufschluß darüber geben, ob die beschriebene Steigerung der Herzleistung nach Recosen-gaben allein dem Adenosingehalt des Präparates zuzuordnen ist oder ob noch andere Bestandteile des Recosen an der Herzwirkung beteiligt sind, (siehe auf Seite 5 die Analyse des Herzmuskelextraktes Recosen[®].)

1 ml Recosen enthält neben anderen Purinkörpern ca. 0,1 mg Adenosin. Deshalb wählten wir für unsere Versuche mit reinem Adenosin eine 0,1 %ige Lösung. Die Adenosinkonzentration unserer Infusionslösung war also sicher höher als die des Recosen. Es war zu prüfen, ob wir bei Recosen-Gaben in gleicher Applikationsweise wie bei den Adenosin-Versuchen auch ähnliche mechano- und elektrophysiologische Phänomene erwarten durften. In Tabelle 20 ist ein typischer Recosen-Versuch dargestellt. Die Recosen-bedingten Veränderungen der Hämodynamik unterscheiden sich nur quantitativ von denjenigen der Adenosin-Einwirkung. Die Tendenz der Veränderungen ist bei allen funktionellen Parametern unter Adenosin- und Recosen-Einwirkung gleich.

Recosen besitzt ähnliche mechano- und elektrophysiologische Herzwirkungen wie Adenosin. Zur Darstellung dieser Übereinstimmung schlossen wir an den unter II 1e sowie in Tabelle 19 und Abb. 12 a u. 12 b beschriebenen Adenosin-Versuch noch eine Recosen-Infusion an.

Wegen der ungenauen Angabe der Adenosin-Konzentration in der Recosen-Analyse war ein exakter Vergleich der Adenosin-Dosierungen durch Applikation von Recosen und der angesetzten Lösung nicht möglich. Trotzdem ist es erstaunlich, daß bei vergleichender Beurteilung der Tabellen 19 und 20 und der Abb. 12 a und 12 b kein Unterschied zwischen der Adenosin- und Recosen-Wirkung an den Veränderungen der physiologischen Parametern abgelesen werden kann.

Recosen verursacht wie Adenosin eine 100 %ige Leistungssteigerung (MIDL) bei einem 15 %igen Frequenzabfall und einer zeitlichen Verkürzung der Systole zugunsten der Diastole. Wir beobachteten bei anderen hier nicht wiedergegebenen Versuchen gelegentlich einen a.v. Block. Bei Recosen ist das für die Block-Auslösung schnell zu injizierende Volumen größer als bei Adenosin.

Tab. 19:

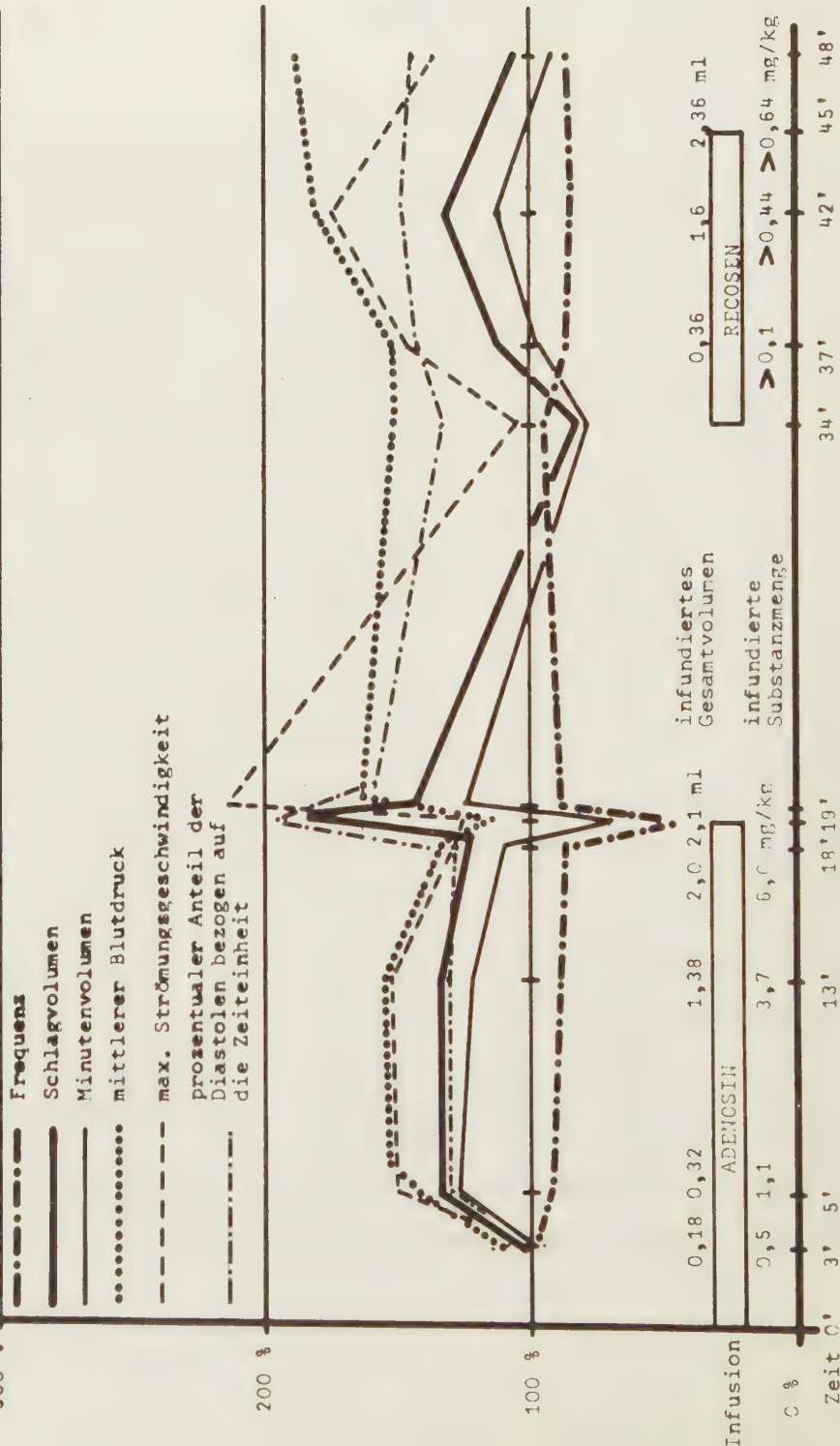
Wirkung von Adenosin- und Recosen-Infusionen auf die Herzfunktion eines Meerschweinchens

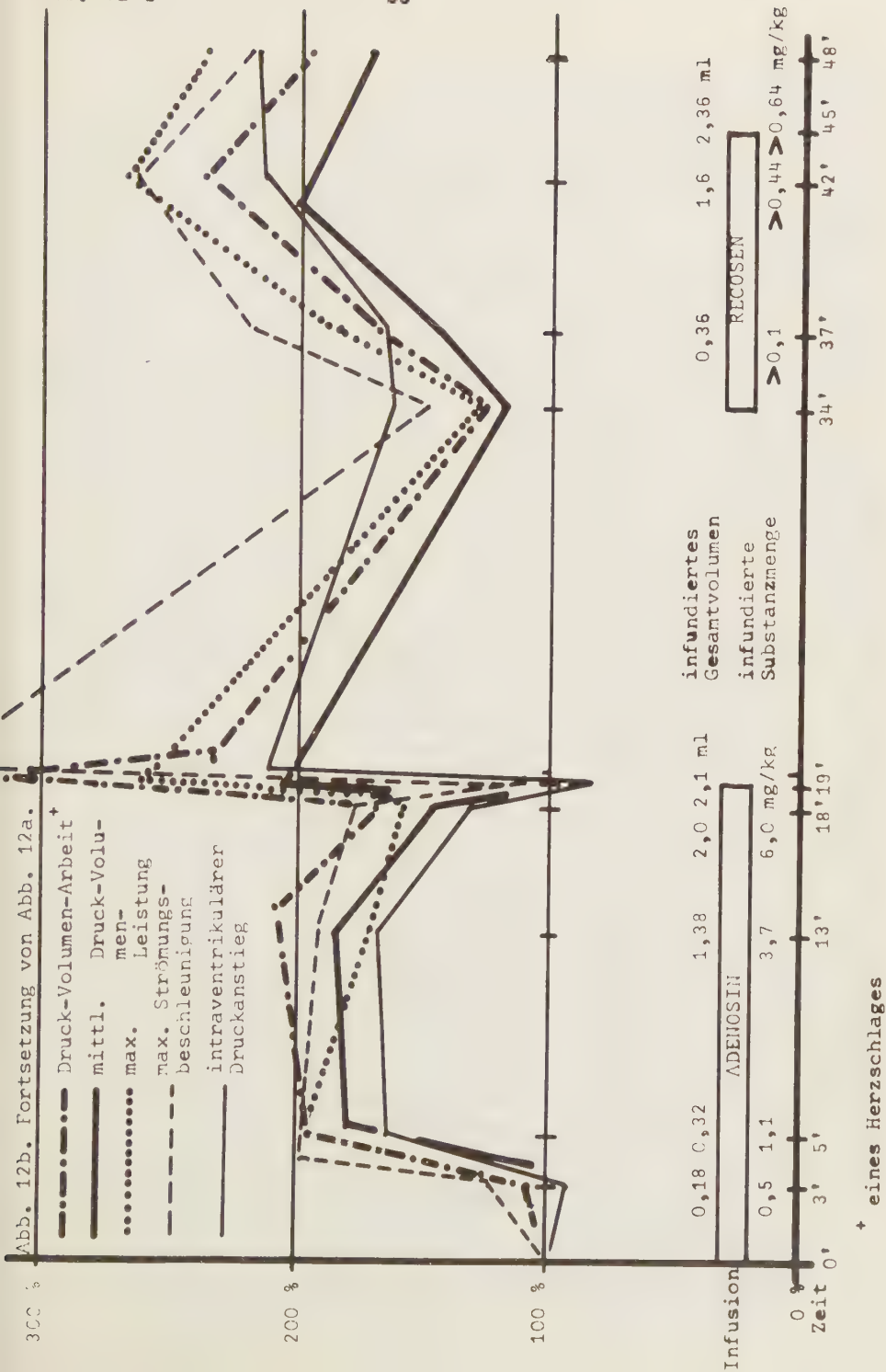
Zeit	0'	3'	5'	13'	18'	19'
Infusion:	Anfang-Adenosin					
Geschwindigkeit ml/min	0,06	0,12	0,12	0,12	0,12	0,25
Substanz-Zufuhr mg/kg·min	0,16	0,32	0,32	0,32	0,32	0,67
Substanz-Menge mg/kg	0	0,48	1,12	3,68	5,28	5,60
PM l/min	254 =100%	251 -1%	234 -8%	226 -11%	221 -13%	108 -58%
SV ₃ mm ³	123 =100%	121 -2%	169 +38%	169 +38%	155 +26%	229 +86%
MV ml/min	31,2 =100%	30,3 -3%	39,6 +27%	38,2 +22%	34,3 +10%	24,6 -21%
SMA ml/min	103 =100%	104 +1%	155 +50%	156 +52%	133 +29%	129 +25%
BMA ml/sec ²	82 =100%	101 +23%	163 +98%	157 +91%	146 +77%	91 +10%
DS Torr	27 =100%	29 +7%	39 +44%	42 +55%	38 +41%	35 +30%
DM Torr	21 =100%	22 +7%	29 +41%	31 +51%	28 +34%	24 +15%
DAMP Torr	13 =100%	14 +8%	20 +54%	22 +69%	21 +62%	23 +77%
PZDI %	33 =100%	37 +10%	44 +30%	44 +31%	43 +27%	64 +91%
HSDA p·mm	34 =100%	36 +6%	67 +95%	71 +109%	58 +69%	73 +114%
MIDL* p·mm/sec	145 =100%	151 +4%	261 +80%	269 +85%	214 +47%	131 -10%
MADL 1 p·mm/sec	514 =100%	517 +1%	981 +91%	921 +79%	812 +58%	876 +70%
MADL 2 p·mm/sec	538 =100%	571 +6%	1060 +97%	1050 +95%	926 +72%	1080 +101%
DVAN p/(mm ² ·sec)	4,4 =100%	4,7 +7%	7,2 +64%	7,4 +68%	5,8 +32%	3,7 -16%
FORM	9 =100%	10 +6%	14 +57%	14 +54%	11 +27%	8 -9%

*Die letzten 0,15 ml wurden mit 0,25 ml/min infundiert,
Folge: Herz-Block.

19'40''	34'	37'	42'	45'	48'	Zeit
Ende Adenosin 0	Anfang 0,12	R e c o s e n 0,25	0,25	Ende 0	0	Infusion Geschwindigkeit ml/min
5,95 *	0	0,1	0,44	0,64	./.	Substanz-Zufuhr mg/kg·min
0,67	0,033	0,067	0,067	0	0	Substanz-Menge mg/kg
224 -12%	242 -5%	221 -13%	216 -15%		221 -13%	PM 1/min
175 +43%	102 -17%	136 +11%	161 +31%		129 +5%	SV ₃ mm
39,1 +25%	24,8 -21%	30,1 -3%	34,7 +11%		28,5 -9%	MV ml/min
220 +11,3%	108 +4%	150 +46%	179 +74%		142 +37%	SMA ml/min
308 +275%	123 +50%	179 +118%	217 +164%		181 +120%	BMA ml/sec ²
47 +74%	41 +52%	43 +59%	52 +93%		52 +93%	DS Torr
34 +63%	31 +51%	31 +51%	37 +80%		38 +88%	DM Torr
27 +108%	20 +54%	24 +85%	30 +131%		27 +108%	DAMP Torr
53 +58%	45 +33%	48 +42%	49 +47%		48 +44%	PZDI %
80 +133%	43 +26%	57 +68%	81 +137%		68 +98%	HSDA p·mm
297 +105%	174 +20%	212 +46%	291 +101%		249 +72%	MIDL p·mm/sec
1344 +161%	634 +23%	973 +85%	1381 +169%		1221 +137%	MADL 1 p·mm/sec
1319 +145%	661 +23%	983 +83%	1334 +148%		924 +72%	MADL 2 p·mm/sec
9,2 +111%	7,1 +63%	7,3 +66%	9,4 +114%		9,4 116%	DVAN p/(mm ² ·sec)
23 +149%	11 +22%	14 +55%	16 +81%		14 +49%	FORM

Abb. 12 a. Wirkung von Adenosin- und Recosee-Infusionen auf die Herzfunktion.





Tab. 20:

Recosen-Infusionen bei einem Meerschweinchen

Zeit min	0'	5'	17'	18'	24'	25'
Infusion:	Anfang	Recosen		Ende*	Recosen**	
Geschwindigkeit ml/min	0,25	0,25	0,25	1,2ml/20"	0	1ml/10"
Adenosin-Zufuhr mg/kg·min	0	0,006	0,006	4,1 20"	0	13,6 10"
Adenosin-Menge mg/kg	0	0,30	1,02	1,14	1,14	2,14
PM l/min	294 =100%	266 -9%	262 -11%	190 -35%	273 -7%	235 -20%
SV ₃ mm	107 =100%	138 +28%	119 +11%	189 +77%	133 +24%	172 +60%
MV ml/min	31,6 =100%	36,7 +16%	31,3 -1%	36,0 +14%	36,4 +15%	40,4 +28%
SMA ml/min	131 =100%	162 +24%	158 +21%	196 +50%	200 +53%	266 +103%
BMA ml/sec ²	129 =100%	167 +29%	175 +36%	203 +58%	252 +96%	168 +30%
DS Torr	30 =100%	36 +20%	41 +36%	36 +20%	59 +97%	51 +70%
DM Torr	22 =100%	26 +21%	29 +35%	23 +5%	45 +107%	36 +65%
DAMP Torr	17 =100%	20 +18%	27 +41%	27 +59%	29 +71%	31 +82%
PZDI %	38 =100%	43 +14%	46 +21%	55 +45%	47 +23%	53 +39%
HSDA p x mm	31 =100%	49 +55%	47 +50%	58 +85%	81 +157%	83 +165%
MIDL p·mm/sec	154 =100%	216 +41%	206 +34%	183 +19%	367 +139%	325 +111%
MADL 1 p·mm/sec	654 =100%	954 +46%	934 +43%	1066 +63%	1818 +178%	1869 +186%
MADL 2 p·mm/sec	705 =100%	1106 +57%	1083 +54%	1394 +98%	1693 +140%	2137 +203%
DVAN p/(mm ² ·sec)	4,0 =100%	5,4 +35%	6,0 +49%	3,4 -15%	11,7 +190%	8,8 +18%
FORM	16 =100%	18 +16%	19 +17%	18 +16%	24 +53%	30 +86%

* In den letzten 20 sec wurden 1,2 ml schnell infundiert.

** Nach 7 min Pause wurde 1 ml in 10 sec infundiert.

2. Untersuchungen der Herzfunktion bei erstickten Tieren

Das Herz als Antriebsorgan des Blutkreislaufs hat nicht die Möglichkeit Krisenzeiten durch vorübergehende Einstellung der Funktion besser überstehen zu können. Im Gegenteil; es muß bei Sauerstoffmangel mehr Blut gegen einen höheren Druck fördern, um die verminderte O_2 -Sättigung des Blutes durch gesteigerte Zirkulation und durch Erzeugen einer höheren Druckdifferenz zwischen Blut und Gewebe wenigstens die lebenswichtigen Organe mit hohem Energieumsatz vor Schädigung zu bewahren. Aus diesen Gründen wird das Herz unter Sauerstoff-Mangelbedingungen zum "locus minoris resistentiae" des Organismus. Ähnliche Mechanismen werden bei innerem O_2 -Mangel auf der Basis von Lungen- oder Gefäßerkrankungen beobachtet.

An Ratten und Meerschweinchen führten wir Hypoxiever-suche durch, die dem Zweck dienen sollten, durch Erstickung verursachte biochemische und physiologische Veränderungen der Herzfunktion zu untersuchen, und deren pharmakologische Beeinflussbarkeit zu prüfen. Die Tiere sollten durch O_2 -Mangel schwer aber nicht irre-versibel geschädigt werden. Wir suchten einen Erstickungszustand, der einerseits deutliche, signifikante Lactat- und ATP-Veränderungen erzeugt und andererseits bei Wiedereinsetzen optimaler Beatmung eine Rückkehr zu dem alten Funktionszustand von Herz und Kreislauf gestattet. Die mit Hilfe vieler Vorversuche ermittelte Anordnung zur Erzeugung einer reproduzierbaren Hypoxie wurde unter der Bezeichnung "definierte Erstickung" im methodischen Teil beschrieben.

Unsere Bemühungen, an jedem Tier gleichzeitig die Veränderungen von Herzfunktion und Energiestoffwechsel miteinander vergleichen zu können, schlugen aus technischen Gründen fehl. Wir mußten deshalb auf den Vergleich identischer Versuchsgruppen ausweichen, um biochemische und physiologische Effekte von Dipyridamol-Einwirkungen auf gleiche Erstickungszustände miteinander vergleichen zu können.

Abb. 13 a

ZEITLICHER VERLAUF DER FUNKTIONELLEN PARAMETER DER HERZFUNKTION UNTER HYPOXIE

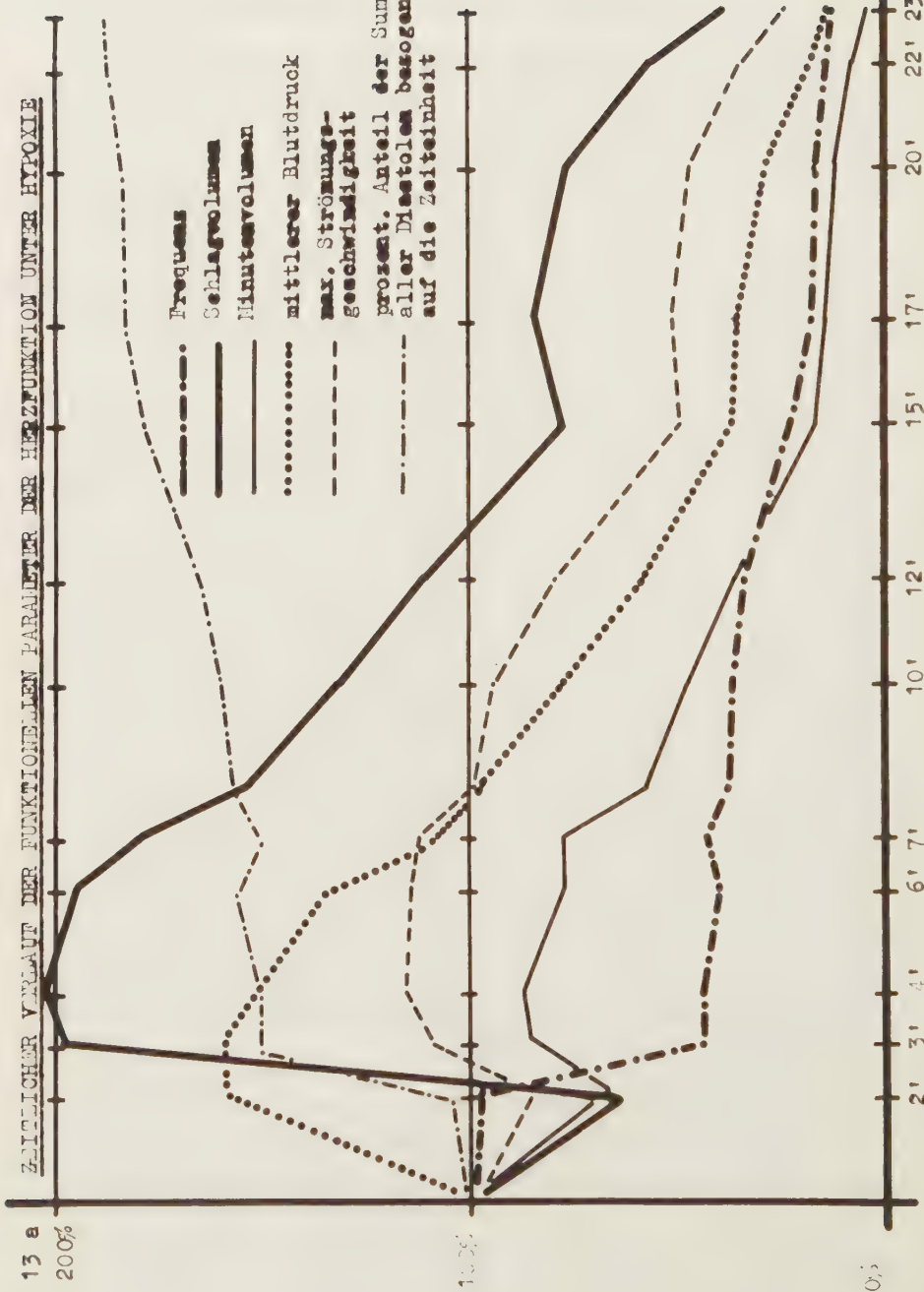
200%

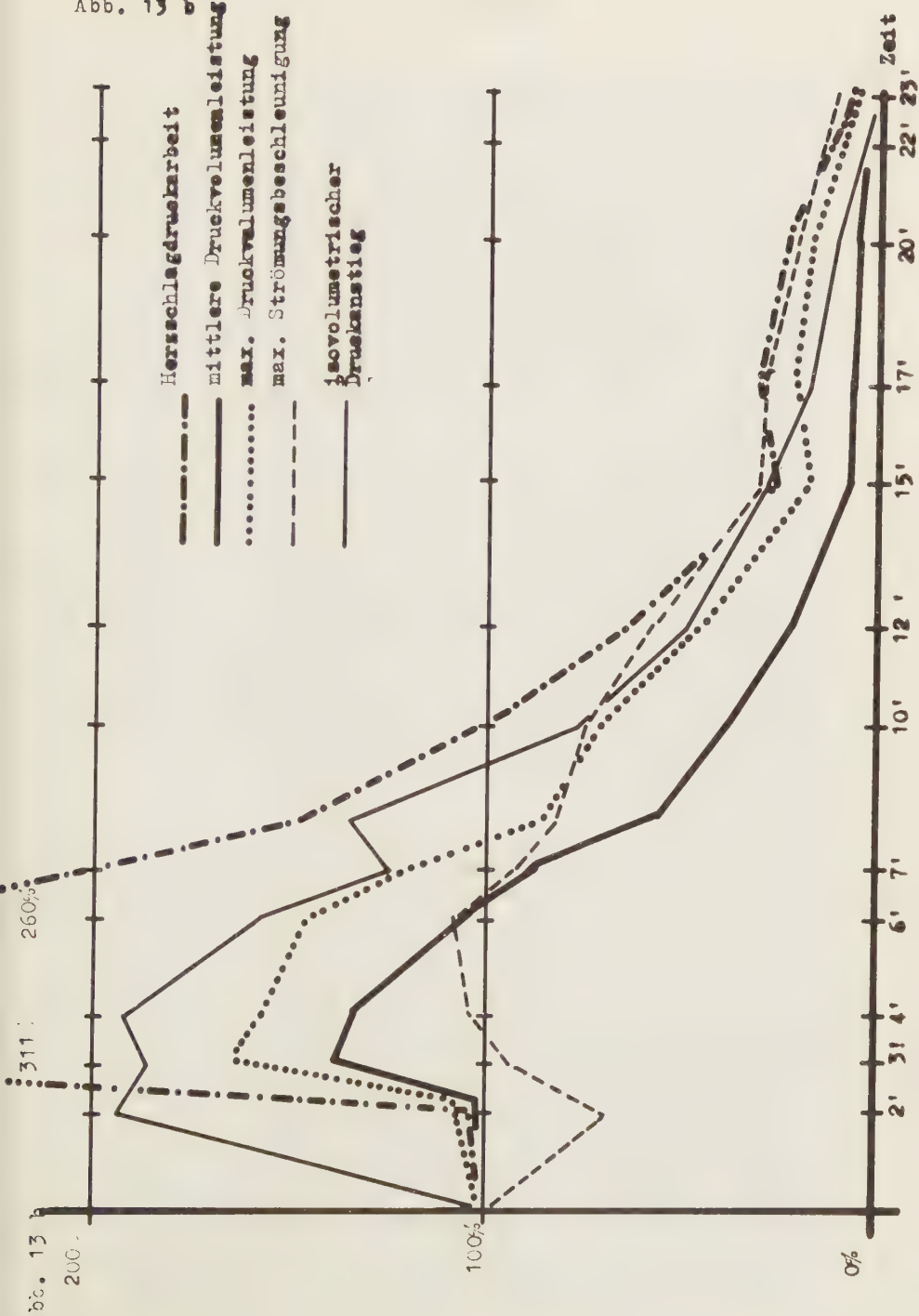
Frequenz
 Schlagvolumen
 Minutenvolumen
 mittlerer Blutdruck
 max. Strömungs-
 geschwindigkeit
 prozent. Anteil der Summe
 aller Diastolen bezogen
 auf die Zeiteinheit

0%

Zeit

2' 3' 4' 6' 7' 10' 12' 15' 17' 20' 22' 23'





a) Zeitlicher Verlauf der funktionellen Parameter der Herzfunktion unter Hypoxie

In Abb. 13 a und 13 b haben wir bei einem typischen Versuch den zeitlichen Verlauf prozentualer Veränderungen unserer physiologischen Meßergebnisse vom Beginn der definierten Erstickung an bis zum völligen Versagen der Herztätigkeit dargestellt. Bei orientierender Betrachtung der Abb. 13 fällt im ersten Drittel der Hypoxie allgemein ein steiler Anstieg und später ein allmählicher Abfall aller Kurven zur Null-Linie auf.

In den ersten zwei Minuten kam es zu einem Anstieg des Blutdruckes und einem Abfall des Schlagvolumens, des Minutenvolumens, der maximalen Strömungsgeschwindigkeit und der maximalen Strömungsbeschleunigung. Die Schlagfrequenz verringerte sich nur geringfügig; bei manchen Versuchen stieg die Frequenz initial mit dem Blutdruck an. Der anfängliche Frequenz- u. Schlagvolumen-Abfall könnte als Sofortwirkung der Hypoxie auf die Herzfunktion oder als initiale, hypoxiebedingte Insuffizienz gedeutet werden.

Nach der zweiten Hypoxie-Minute paßte sich das Herz den Bedingungen des O_2 -Mangels an und steigerte die mittlere Druck-Volumen-Leistung um 30 %, die maximale Druckvolumen-Leistung um 60 % und die Druckvolumen-Arbeit eines Herzschlages um über 200 %. Gleichzeitig fiel die Frequenz steil um ca. 55 % ab; in anderen Versuchen verminderte sich die Schlagfolge allmählich. Die Frequenzverminderung hatte einerseits eine Ökonomisierung der Herzfunktion und andererseits ein Ansteigen des prozentualen Anteils der Summe aller Diastolen bezogen auf die Zeiteinheit, zur Folge. Dadurch wurde eine längere und bessere Coronardurchblutung möglich. Der hypoxiebedingte Leistungsgipfel verbrauchte die Energiereserven des Herzens in wenigen Minuten. Im Abfall des Blutdrucks und der maximalen

Strömungsbeschleunigung sehen wir erste Zeichen der endgültigen Insuffizienz. Das Schlagvolumen ist der Parameter der Herzfunktion, der zeitlich am längsten relativ geringe Abweichungen von dem Ausgangswert zeigt (d.h. er bleibt lange relativ hoch). Die Schlagfrequenz sinkt mit zunehmender Insuffizienz allmählich immer weiter ab, bis plötzlich das Schlagvolumen steil abfällt und das Herz keinen Blutdruck mehr zu erzeugen vermag.

In der Endphase der Erstickung, wenn Blutdruck und Frequenz auf Werte unter 50 % der Ausgangswerte abgesunken waren, beobachteten wir bei tiefer Cyanose und starker Dilatation der Herzen nur noch geringe Kontraktionen; die Herzspitze war verstrichen. In diesem Zustand konnte optimale Beatmung wohl die Cyanose bessern, aber das nahende Herzversagen war nicht mehr aufzuhalten. Nachträglich bestätigt uns die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs der Herzfunktion, daß wir nach 10 Minuten definierter Erstickung noch eine ausreichende Herzleistung erwarten durften. Folglich wurden bei unseren biochemischen Versuchen die Herzen zur Metabolitbestimmung in einem Zustand beginnender, noch reversibler Insuffizienz bei relativ gut erhaltener Leistungsfähigkeit entnommen.

b) Beeinflussung hypoxiebedingter Funktions-Veränderungen durch 12-stündige Dipyridamol-Einwirkung

Im biochemischen Teil dieser Arbeit fanden wir bei der Meerschweinchen-Versuchsgruppe: DIPYRIDAMOL 12h + 1h bei 12-stündiger und 1-stündiger Voraugabe von jeweils 120 mg Persantin pro kg K.G. die deutlichste pharmakologische Beeinflussbarkeit hypoxiebedingter Veränderungen des Energiestoffwechsels. Das Ziel der hier zu beschreibenden Versuche war es, zu prüfen, ob den biochemischen Veränderungen ein bestimmtes Bild der Herzfunktion zuzuordnen ist. In Abschnitt II 1c wurde

Tab. 21:

Einfluß von 12-stündiger Dipyridamol-Einwirkung auf die
Herzfunktion nach 10 min definierter Erstickung

VERSUCH	Zeit* min	PM 1/min	SV ₃ mm ³	MV ml/min	SMA ml/min	BMA ml/sec ²	DS Torr	DAMP Torr
Kontroll- gruppe:								
3.10.MS.1	17	172 -27%	84 -20%	14,4 -41%	115 +14%	117 +56%	31 -17%	11 -27%
5.10.MS.1	12	100 -66%	147 -19%	14,7 -72%	153 -42%	142 -54%	33 -47%	16 +45%
6.10.MS.1	23	175 -33%	153 +25%	26,8 -16%	216 +27%	289 +46%	38 -10%	14 -22%
12.10.MS.1	21	287 -16%	69 -57%	19,8 -64%	123 -57%	140 +236%	36 -38%	19 -50%
12.10.MS.5	15	118 -63%	97 -69%	11,4 -88%	121 -68%	137 -72%	21 -60%	10 -62%
18.10.MS.4	33	253 -7%	191 -11%	48,5 -17%	235 +15%	161 +26%	46 +15%	26 -4%
6.11.MS.1	39	205 -25%	349 -3%	71,5 -27%	381 -21%	400 -44%	83 -17%	20 -13%
6.11.MS.2	38	252 -25%	118 -22%	29,7 -41%	184 -27%	219 -44%	66 -32%	18 -28%
Mittelwerte	24	195 -32%	151 -22%	29,6 -45%	191 -19%	200 -35%	44 -25%	16 -20%
Dipyridamol- gruppe:								
5.10.MS.4	16	127 -38%	50 -68%	6,3 -80%	60 -43%	62 -35%	15 -43%	6 -54%
12.10.MS.2	31	102 -58%	179 + 8%	18,3 -55%	206 -12%	197 -36%	37 -28%	17 +10%
12.10.MS.3	23	259 -17%	117 -29%	30,2 -43%	155 -22%	156 -36%	35 -23%	10 -47%
12.10.MS.4	23	253 -18%	149 -12%	37,8 -28%	204 - 2%	214 -7%	32 +0%	10 -23%
18.10.MS.1	40	118 -57%	279 +86%	33,0 -21%	314 -40%	353 +33%	38 +0%	17 -23%
18.10.MS.2	23	100 -63%	204 +31%	29,4 -52%	291 -5%	291 -26%	33 -25%	20 -29%
18.10.MS.3	36	197 -27%	155 +2%	30,5 -25%	235 ±0%	307 -10%	32 -36%	20 -17%
19.10.MS.5	23	227 -22%	135 -28%	30,8 -44%	185 -33%	235 -43%	45 -25%	20 -20%
6.11.MS.3	28	220 -16%	143 -41%	31,4 -50%	140 -42%	265 -55%	63 -9%	21 -32%
Mittelwerte	27	178 -35%	166 -5%	27,5 -41%	210 -13%	231 -23%	34 -21%	16 -26%
% +12% -9% +10% -7% +10% +16% -23% ±0%								

*Hypoxie-Toleranzzeit

DM Torr	PZDI %	ZSY	HSDA p.mm	MIDL p.mm/sec	MADL p.mm/sec	FORM-Q	VERSUCH
							Kontroll- gruppe:
26 -14%	70 +76%	106 -32%	29 -31%	84 -49%	807 -5%	15 +68%	3.10.MS.1
25 -56%	87 +115%	80 -35%	50 -64%	83 -88%	1131 -69 %	32 +4%	5.10.MS.1
31 -6%	66 +42%	118 -5%	65 +18%	188 -21%	1862 +15%	23 +27%	6.10.MS.1
37 -36%	59 +32%	86 -12%	30 -73%	142 -77%	105 -74%	22 -46%	12.10.MS.1
16 -59%	76 +68%	120 +17%	21 -87%	42 -95%	576 -87%	14 -70%	12.10.MS.5
33 +25%	58 +51%	100 -26%	86 +11%	353 + 3%	2453 +32 %	31 +56%	18.10.MS.4
73 -18%	61 +31%	115 -3%	347 -20%	1183 -40%	7165 -34%	46 -12%	6.11.MS.1
57 -33%	61 +27%	94 +1%	91 -47%	384 -60%	2753 -50 %	27 -26%	6.11.MS.2
37 -24%	67 +55%	114 -11%	89 -36%	307 -53%	2106 -34%	26 +0%	Mittelwerte
							Dipyridamol- gruppe:
12 -38%	72 +94%	133 -28%			204 -67%	-	5.10.MS.4
23 -37%	79 +52%	122 +2%	62 -32%	106 -72%	1729 -36%	21 -14%	12.10.MS.2
30 -15%	59 +45%	95 -17%	48 -40%	205 -50%	1226 -40%	23 +1%	12.10.MS.3
27 +6%	57 +48%	101 -15%	55 +6 %	231 -23%	1479 -2%	29 +22%	12.10.MS.4
30 +9%	77 +61%	116 +3%	112 +103%	221 -13%	2702 +40 %	34 +28%	18.10.MS.1
18 -23%	78 +61%	135 +17%	92 + 0%	153 -63%	2178 -29%	26 -21%	18.10.MS.2
22 -42%	65 +6%	108 +23%	46 -41%	152 -57%	1707 -36%	27 -26%	18.10.MS.3
35 -26%	61 +24%	103 -2%	64 -47%	244 -58%	1885 -50%	24 -30%	19.10.MS.5
53 -2%	66 +22%	93 +12%	102 -42%	373 -54%	3428 -47%	39 -25%	6.11.MS.3
28 -18%	68 +46%	112 -3%	73 -13%	211 -48%	1838 -29%	28 -8%	Mittelwerte
+24%	+1%	-2%	-18%	-31%	-13%	+8%	%

die Wirkung von Dipyridamol bei mehrfacher Vorgabe auf die Herzfunktion optimal beatmeter Meer-schweinchen durch Vergleich der Versuchsgruppe "DIPYRIDAMOL 12h und 1h" mit der KONTROLL-Gruppe geprüft. Die gleichen Tiere wurden später definiert erstickt. Wir verfolgten die Veränderungen der physiologischen Parameter bis zum Tode. Wie weiter oben beschrieben wurde, bestand bereits vor Beginn der Erstickung ein Unterschied in der Herzfunktion zwischen den vorbehandelten Tieren und den KONTROLL-Tieren. Vergleiche Tabelle 16.

Die Herzen der DIPYRIDAMOL-Gruppe hatten bei optimaler Beatmung 46 % weniger mittlere Druck-Volumen-Leistung zu erbringen als die der KONTROLL-Gruppe.

Um den biochemischen Befunden der DIPYRIDAMOL-Wirkung auf hypoxische Herzen das entsprechende funktionelle Bild gegenüberstellen zu können, faßten wir die physiologischen Ergebnisse nach 10-minütiger Erstickungsdauer entsprechend der Tab. 16 in einer Gegenüberstellung von KONTROLL- und DIPYRIDAMOL-Gruppe zusammen.

In Tabelle 21 sind die Absolutwerte der physiologischen Parameter nach 10-minütiger Hypoxie sowie deren prozentuale Abweichungen von den entsprechenden Werten vor Beginn der Hypoxie dargestellt. Die Mittelwert-Differenzen der funktionellen Größen zwischen KONTROLL- und DIPYRIDAMOL-Gruppe haben wir in der Zeile % in Prozent Abweichung von den Mittelwerten der Kontroll-Gruppe aufgeführt.

Es fällt auf, daß nach 10 Minuten Erstickung bei der DIPYRIDAMOL-Gruppe die Mittelwerte der Schlagvolumina, der maximalen Strömungsgeschwindigkeiten und der max. Strömungsbeschleunigungen um 10 bzw. 16 % höher, die der Blutdrucke der Druckvolumen-Arbeit eines Herzschlags sowie der mittleren und der maximalen Druck-Volumen-Leistungen zwischen 13 und 31 % unter den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe liegen. Aus diesen Befunden ist

abzulesen, daß die unter 12-stündiger Dipyridamol-Einwirkung stehenden Tiere nach 10 Minuten definierter Erstickung bei geringfügig verminderten Frequenzen höhere Schlagvolumina gegen verminderte Drucke pumpen; die Folgen sind durchschnittlich um 31 % verminderte, mittlere Druck-Volumen-Leistungen.

Der mittlere Blutdruck fällt bei der behandelten Gruppe schneller auf 50 % der Ausgangswerte ab als bei der KONTROLL-Gruppe. Bemerkenswert ist, daß diese Differenz beim Vergleich der Absolutwerte nicht besteht.

Die Persantin-Tiere bleiben im Durchschnitt etwas länger als die KONTROLL-Tiere am Leben.

Neben dem geschilderten Vergleich der physiologischen Parameter der Herzfunktion vor und nach 10-minütiger, definierter Hypoxie prüften wir noch, wie lange nach Beginn der Erstickung eine anfängliche Steigerung der funktionellen Größen anhält und nach welcher Erstickungsdauer die einzelnen Parameter auf 50 % der Ausgangswerte abgefallen waren (Tab. 22)

Diese Untersuchungen zeigten ebenfalls nur geringfügige Abweichungen der Mittelwerte.

Am deutlichsten waren die Unterschiede bei den Schlagvolumina. Die anfängliche Steigerung hielt bei DIPYRIDAMOL-Tieren 12,2 Minuten, bei KONTROLL-Tieren 4,6 Minuten an.

Eine 50 %ige Verkleinerung der Schlagvolumina wurde bei der DIPYRIDAMOL-Gruppe nach 22,4 Minuten, bei der KONTROLL-Gruppe bereits nach 19,9 Minuten erreicht. In der Initialphase der Hypoxie fanden wir die Pulsfrequenz bei mit Persantin behandelten Meerschweinchen nie erhöht; bei Kontrolltieren beobachteten wir dagegen oft einen 2 - 4 Minuten anhaltenden Frequenzanstieg. Die Schlagfrequenzen fielen bei der behandelten Gruppe in 13,8 Minuten und bei der KONTROLL-Gruppe in 15,8 Minuten auf die Hälfte der Ausgangswerte ab.

Das Minutenvolumen zeigt bei der Persantin-Gruppe eine 5 Minuten andauernde initiale Steigerung gegenüber

Tabelle 22:

Beeinflussung der Herzfunktion während definierter Erstickung durch 12-stündige Voraussgabe von Dipyridamol

Obere Zahl: Erstickungsdauer nach der initiale Steigerungen wieder den Ausgangswert erreichen.

Untere Zahl: Erstickungsdauer nach der 50 % der Ausgangswerte unterschritten werden.

Größenangabe in Minuten.

VERSUCH	PM	SV	MV	SMA	BMA	DM	DAMP	HSDA	MIDL	MADL
Kontroll-Gruppe:										
3.10.MS.1	2 14	5,5 14,5	5,5 11,5	11,5 15,5	14,5 15,5	6,5 15	5,5 14,5	6 12	6 11	8 14
5.10.MS.1	1 3	6 11	2,5 8	5,5 9	1 6	4 6	6 11	5 8	4 5,5	5 6
6.10.MS.1	Ø 15	(23) 16	9 23	16 18	15 20	10 23	(9) (3)	12 16	9 17	12 Ø
12.10.MS.1	2 18	1,5 10	1,5 8	1,5 9	21 21	9 18	4 11	6 9	7 9	1,5 9
18.10.MS.4	4 23	4 29	4 18	15 29	19 19	20 30	4 29	11 25	10 20	17 28
6.11.MS.1	Ø 30	4 25	2 15	2 25	1 15	4 24	5 37	4 14	2 12,5	3 14,5
6.11.MS.2	Ø 15	7 34	3 17	3 33	3 22	3 23	1,5 33	4 15	3,5 9	3 10
Mittel- werte:	2,3 15,8	4,6 19,9	3,9 13,3	10,9 20,5	11,3 16,6	7,6 19,4	4,3 22,5	5,7 15,7	5,9 11,8	7,0 14,0
.....										
Dipyridamol-Gruppe:										
12.10.MS.2	Ø 5	11 26	4 10	8 16	Ø 11,5	4 15	11 29	7 13	4 7	7 12
12.10.MS.3	Ø 17	6 17	5 14	3 16	Ø 14	6 18	2 17	6 14	5 10	4 13
18.10.MS.1	Ø 8	23 36	7 15,5	17 30	16 20	15 23	17 20	17 23	7 15	16 18
18.10.MS.2	Ø 3	13 22	Ø 10	8 15	6,5 13	7,5 13	7 13	10 13	6 9	7,5 11
18.10.MS.3	Ø 13	23 (36)	7 17	16 22	15 19	Ø 18	1 20	4 19	Ø 9	Ø 18
19.10.MS.9	Ø 22	5 15	3 12	Ø 16	Ø 12	4 13	2 15	4 10	3 9	2 10
6.11.MS.3	Ø 25	5 18	4 10	Ø 15	Ø 8	10 20	Ø 20	6 13	5,5 10	3 10
Mittel- werte:	Ø 13,8	12,3 22,4	5,0 12,9	10,4 18,5	12,5 13,9	7,7 17,1	6,6 19,1	7,7 15,0	5,0 10,3	6,5 14,1

3,9 Minuten bei der KONTROLL-Gruppe. Die Hälfte der Ausgangswerte des Minutenvolumens wurden von beiden Gruppen gleichzeitig erreicht.

Die Parameter maximale Strömungsgeschwindigkeit und maximale Strömungsbeschleunigung waren anfangs gleich lang erhöht. 50 % der Ausgangswerte wurden bei der DIPYRIDAMOL-Gruppe früher erreicht.

D. DISKUSSION

I. Beeinflussung von hypoxiebedingten Stoffwechsel-Veränderungen durch Pharmaka.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, zu klären, ob die in der Literatur angegebene Erhöhung der Hypoxietoleranz des Myocards durch Pharmaka (Voss und Schoen) auf einer Verminderung des Energieverbrauchs durch Herabsetzung der Leistung oder auf einer Steigerung der Energiebildung durch eine direkte Wirkung auf den Myocard-Stoffwechsel beruht.

Der Hypoxiegrad, der Metabolit-Stoffwechsel und das Energiepotential der Myocardzelle wird aufgrund der folgenden biochemischen Parameter beurteilt.

1.) a. Beurteilung der Glycolyse-Aktivität

G-6-P steuert durch negative Rückkoppelung die für die Glucoseeinschleusung wichtige Hexokinase-Reaktion und durch positive Rückkoppelung die Glycogensynthese aus Hexosemonophosphaten.

Eine G-6-P -Erhöhung bewirkt danach eine Hemmung der Glucosephosphorylierung und eine Steigerung des Glycogenaufbaus.

- b. Der Glycolysedurchsatz wird durch die Aktivität der Phospho-Fructokinase limitiert. Ein Parameter ihrer Aktivität ist der FDP/F-6-P -Quotient. Eine Erniedrigung dieses Quotienten ist Zeichen einer Glycolyse-Verminderung; eine Erhöhung zeigt eine Glycolyse-Steigerung an. Die Absolutgehalte der Einzelkomponenten können dabei differieren. So führt eine Glycolyse-Steigerung durch Adrenalin-Einwirkung zunächst zum Ansteigen von FDP und zum Abfall von F-6-P, bei längerer Einwirkungsdauer durch Erschöpfung der Glycogenreserve jedoch zum Konzentrationsabfall beider Komponenten unter Beibehaltung der erhöhten FDP/F-6-P -Relation.
(Williams)

2.) Beurteilung des Hypoxiegrades

Die Konzentrationen von GP und LAC sowie die Quotienten GP/DAP und LAC/PYR sind nach Bücher ein sicheres, direktes Maß für die Redoxlage des cytoplasmatischen DPN-Systems und spiegeln deshalb den intrazellulären Hypoxiegrad quantitativ wieder.

3.) Beurteilung des zellulären Energiepotentials

Maße für das Energiepotential der Zelle sind die Konzentrationen von ATP und CP sowie der ATP/ADP-Quotient.

Veränderungen dieser Parameter in den einzelnen Versuchsgruppen sind in der Übersichtstabelle 24 zusammengestellt.

1. Hypoxiebedingte Stoffwechsel-Veränderungen

Bei den unbehandelten Kontrollgruppen beider Tierspecies finden wir unter den definierten Hypoxiebedingungen die aus der Literatur bekannten Veränderungen dieser Parameter. Der FDP/F-6-P -Quotient ist als Zeichen der gesteigerten, anaeroben Glycolyse erhöht.

Die GP- und LAC- Gehalte sowie beide Redoxquotienten steigen durch den erhöhten Reduktionsgrad des cytoplasmatischen DPN-Systems an.

Die ATP/ADP- Quotienten sind durch den Abfall von ATP bei gleichzeitiger ADP-Zunahme signifikant erniedrigt. CP ist noch stärker vermindert als ATP.

Zwischen beiden Tierarten bestehen dabei quantitative Unterschiede, die sich aus den verschiedenen Glycogengehalten des Myocards und den unterschiedlichen Stoffwechsel-Geschwindigkeiten ergeben.

2. Dipyridamol

Durch Dipyridamol (Persantin) werden die beschriebenen hypoxiebedingten Stoffwechsel-Veränderungen beeinflusst. Diese Wirkungen sind dabei abhängig von Applikationsart und Einwirkungsdauer.

Tabelle 23:

Zusammenfassung und Deutung der biochemischen Befunde

				Wirkungen auf:			
Absatz	Tab.	Versuchs- tiere	Versuchs- gruppen	Glyco- lyse	Hypoxie- grad	Energie- potential	AMP- Konz.
1 a	10	R	Kontrolle %N	++!	++!	-!	(+)
1 b	10	MS	Kontrolle %N	++!	++!	-!	+
2 a	11	R	Dipyr. 10' %K	./.	+	(+)	++
2 b	11	R	Dipyr. 1h %K	+!	+	-	./.
2 c	11	R	Dipyr. %K 12 h + 1 h	--!	-	+	-!
2 d	12	R	Dipyr. %N 12h+1h opt.O ₂	-	(-)	./.	-!
3	12	MS	Dipyr. %N 12h+1h opt.O ₂	-	./.	+!	-
3 b	13	MS	Dipyr. 1h %K	-	+	+	./.
3 c	13	MS	Dipyr. %K 12h+1h	--!	--	++	-!
4 a	14	R	Adenosin %K 10'	-	+!	./.	+
4 a	14	R	Adenosin %K 1h	(-)	(+)	(+)	(+)
4 b	14	R	Recosen %K 10'	./.	./.	./.	+
4 b	14	R	Recosen 1h %K	(+)	+	./.	+!
4 c	13	MS	Recosen 1h %K	--!	-	./.	./.
5	15	R	Ra 433 %N	-	-	+	

R = Ratten

MS = Meerschweinchen

+

- = Hemmung oder Verminderung

++ o. -- = starke Veränderung

./.

! = Veränderung ist signifikant ($P < 0,02$)

() = nur geringfügige Veränderung

%N = bezogen auf optimal beatmete NORMAL-Gruppe

%K = bezogen auf definiert erstickte KONTROLL-Gruppe

Bei i.v. Persantin-Gabe zehn Minuten vor Erstickungsbeginn sind die Wirkungen bei Ratten nur gering. Eine angedeutete Glycolyse-Erniedrigung sowie eine geringe Erhöhung des Hypoxiegrades können auf die von Westphal, Leideritz, Beisenherz, Koss u.a. beschriebene Membranwirkung von Dipyridamol zurückgeführt werden. Die geringe Hebung des Energiepotentials dürfte ebenfalls auf membranbedingten Funktionsänderungen (Frequenz-Verminderung) beruhen, die im physiologischen Teil noch besprochen werden.

Nach einstündiger Voraussgabe des Medikamentes ist dagegen der Glycolyse-Durchsatz gering erhöht, der Hypoxiegrad steigt folglich stärker an und die energiereichen Phosphate sind leicht erniedrigt. Dieses Wirkungsbild kann durch die Annahme erklärt werden, daß zu diesem Zeitpunkt die Membranwirkung von Dipyridamol bereits abgeklungen ist. Die durch Permeationshemmung bedingte Glycolyse-Verminderung und die energiesparende negativ dromotrope und negativ chronotrope Wirkung fallen weg.

Bei zwölfstündiger Einwirkung findet sich ein von den akuten Versuchen vollständig abweichendes Bild. Hier imponiert vor allem eine starke, signifikante Erhöhung beider Hexosemonophosphate von annähernd 200 %. Die FDP-Gehalte sind vermindert. Daraus resultiert eine signifikante Herabsetzung des FDP/F-6-P -Quotienten, die im Sinne der oben beschriebenen Beurteilung biochemischer Parameter auf eine massive Glycolyse-Hemmung hindeuten.

In die gleiche Richtung weist die Abnahme der H-Transportmetabolite und der Redoxquotienten sowie die Veränderungen im Adenylsäure-System. Hier sehen wir neben einer geringen Zunahme der ATP-Konzentrationen eine starke und signifikante Abnahme der AMP-Gehalte. Nach dem Schema der Regelmechanismen von Atkinson (Abb. 8) wird der Glycogen-Abbau und die Phosphofructokinase-Aktivität durch AMP positiv und durch ATP negativ beeinflusst. Die von uns beobachteten

hypoxischen Veränderungen bei unbehandelten Kontroll-Tieren folgen diesem Regelschema. Das starke Absinken von AMP bei gleichzeitiger Zunahme von ATP durch langdauernde Persantin-Einwirkung müßte demnach zur Hemmung von Glycolyse und Glycogenolyse führen. Durch die positive Rückkopplung des sich anstauenden G-6-P würde zudem die Glycogensynthese gefördert. Der daraus resultierende starke Anstieg der Glycogengehalte wurde von Siess, Thorn und Bussinger nachgewiesen.

Da jedoch G-6-P in den gemessenen Konzentrationen die Hexokinase-Reaktion hemmt, müßte die Glucose-Permeation vermindert sein. Ein Anstieg der Hexosemonophosphat-Konzentrationen und der Glycogen-Gehalte in dem beschriebenen Ausmaß ist daher mit dieser physiologischen Regulation des Glucoseeinstroms in die Zelle nicht zu vereinbaren.

Unsere Befunde fordern die Annahme, daß Dipyridamol im Sinne einer Steigerung in den Regelmechanismus der Glucose-permeation eingreift. Dafür sprechen auch die Befunde an nicht erstickten Tieren, bei denen Dipyridamol ebenfalls einen Anstieg der Hexosemonophosphate bewirkt.

Diese Forderung steht in Einklang mit den von Quadbeck, Thorn, Kunz et.al. experimentell nachgewiesenen Steigerung der Glucoseaufnahme unter Persantin-Einwirkung.

Die Versuche an Meerschweinchen zeigen mit den Ergebnissen der Rattenversuche prinzipiell übereinstimmende Resultate. Die Veränderungen sind hier quantitativ stärker ausgeprägt und treten bereits nach kürzerer Einwirkungszeit auf. Der Anstieg der Hexosemonophosphate ist hier schon nach einstündiger Einwirkung signifikant.

Das Energiepotential des hypoxischen Meerschweinchen-Myocards ist nach einstündiger Persantin-Vorausgabe gering, nach zwölfstündiger Vorausgabe deutlich erhöht.

3. Adenosin

Ausgehend von der einleitend diskutierten Frage ob auch die Stoffwechselwirkung von Dipyridamol auf dem von Gerlach nachgewiesenen Adenosin-Anstau beruhen könnte, haben wir mehrere Tierkollektive mit diesem Nucleosid behandelt. Unter gleichen Versuchsbedingungen zeigt Adenosin am Energiestoffwechsel ein von Dipyridamol differentes Wirkungsbild.

Unter definierten Hypoxiebedingungen finden wir bei zehnminütiger Einwirkungsdauer eine signifikante Erhöhung der GP/DAP -Quotienten. Die LAC-Konzentrationen und die LAC/PYR -Quotienten sind dagegen nicht beeinflusst. Die Spiegel der Hexosemonophosphate und der Adenosinphosphate werden weder bei zehnminütiger noch bei einstündiger Voraussgabe verändert; lediglich die AMP-Konzentrationen steigen etwas an.

Diese Befunde lassen auf eine geringe Erhöhung des Hypoxiegrades schließen. Das Ansteigen der AMP-Konzentrationen und der Gesamt-Adenin-Nucleotide sprechen für eine Phosphorylierung eines Teils des zugeführten Adenosin.

4. Recosen

Der Herzextrakt Recosen enthält neben anderen Nucleosiden 0,01 % Adenosin. Die Wirkung von Recosen auf hypoxische Rattenherzen ist der des Adenosin auffallend ähnlich. Nach einstündiger Voraussgabe des Medikamentes sehen wir auch hier Glycolyse und Hypoxiegrad gesteigert. Außerdem ist die AMP-Konzentration um 72 % signifikant erhöht.

Bei Meerschweinchen fehlen diese Wirkungen auf dem AMP-Gehalt völlig. Hier beobachten wir jedoch eine signifikante Erhöhung von F-6-P um 62 % und kleinere G-6-P/F-6-P- und FDP/F-6-P -Quotienten, was ebenfalls eine Steigerung der Glycolyse anzeigt. Das Energiepotential bleibt bei beiden Tierarten unbeeinflusst.

Die bei den Adenosin- u. Recosen-Versuchen auftretenden biochemischen Effekte, in Form von Erhöhungen der AMP-Konzentrstionen, des Glycolyse-Durchsatzes und des Hypoxiegrades, können in einen Zusammenhang gebracht werden. Der bei Adenosin-Einwirkung signifikante AMP-Anstieg fordert von der Zelle Energie zur Phosphorylierung des Adenosin zu AMP. Da die hypoxische Zelle sicher keine Energiereserven besitzt, muß sie durch Steigerung des Glycolyse-Durchsatzes energiereiche Phosphate zu gewinnen versuchen. Diese zusätzliche Glycolyse-Steigerung bei schon bestehendem O_2 -Mangel muß zu einer weiteren Erhöhung der den Hypoxiegrad der Zelle kennzeichnenden Parameter führen.

II. Beeinflussung der Herzfunktion durch Pharmaka am Normaltier.

An Hand der weiter oben beschriebenen, funktionellen Parameter beurteilen wir Wirkungen auf die Herzfunktion nach folgenden Gesichtspunkten:

- 1.) Auf inotrope Herzwirkungen können wir schließen, wenn sich die maximale Strömungsgeschwindigkeit, die maximale Strömungsbeschleunigung, das Schlagvolumen und die maximale Druckvolumen-Leistung gleichsinnig ändern.
- 2.) Die mittlere Druckvolumen-Leistung ist unser Maß für die erbrachte Herzleistung.
- 3.) Die Größe "prozentualer Anteil der Summe aller Diastolen bezogen auf die Zeiteinheit" ist ein gewisses Maß für eine durch wechselnde Herztätigkeit bedingte Änderung der Coronar-Durchblutung.
- 4.) Wir schließen auf eine Erhöhung des Wirkungsgrades, wenn bei einem Frequenzabfall mit einem größeren Schlagvolumen annähernd die gleiche Herzleistung erbracht wird. Hierbei betrachten wir das Minuten-~~en~~volumen als relatives Maß für die Herzleistung.

Aus den Vorversuchen geht hervor, daß sich die Herzfunktion optimal beatmeter Tiere bei unserer Versuchsanordnung weder spontan, noch durch wiederholte langsame Infusion von Ringerlösung verändert.

Infusionen von Persantin, Adenosin, Recosen oder der Testsubstanz Ra 433 verursachen spätestens nach 1 - 2 Minuten deutliche Veränderungen der Herzfunktion. Diese Effekte waren jedoch nur flüchtig.

1. Dipyridamol

Wiederholte, kurzfristige Infusionen von 0,5 %iger Persantin-Injektionslösung zeigen bei Ratten prompte, aber flüchtige Veränderungen der Herzfunktion. Spätestens 1 Minute nach Infusionsbeginn sehen wir negativ chronotrope und pos. inotrope Wirkungen, alle Parameter der Herzfunktion nehmen zu, der systolische Blutdruck steigt etwas an, der Wirkungsgrad wird erhöht und es ist die Möglichkeit einer haemodynamisch bedingten Steigerung der Coronardurchblutung gegeben. 2 - 3 Minuten nach Ende der Infusion normalisiert sich die Herzfunktion wieder, nur die Schlagfrequenz bleibt verlangsamt, oft fällt die Frequenz später noch weiter ab. Wiederholungen derartiger kurzzeitiger Persantin-Infusionen bringen immer die gleichen Effekte.

Hochdosierte Persantinvorausgaben (i.p. Injektionen) zeigen nach 12 Stunden Einwirkungsdauer bei optimal beatmeten Meerschweinchen geringe neg. chronotrope und geringe neg. inotrope Wirkungen, stark herabgesetzte systolische und diastolische Druckwerte, sowie verminderte Schlag- und Minutenvolumina. Aus den kleineren Druck- und Minutenvolumen-Werten resultieren stark verminderte Herzleistungen.

2. Testsubstanz Ra 433

Wie bei den Versuchen mit Persantin-Infusionen beobachten wir auch hier langsam abfallende Herzfrequenzen, pos. inotrope Wirkungen, Blutdruckanstiege, geringe Leistungszunahmen und Steigerungen von Koronardurchblutung und Wirkungsgrad der Herzen.

Meerschweinchen reagierten im Unterschied zu Ratten nicht mit Blutdruckanstiegen, sondern mit deutlichem Druckabfall. Demzufolge hatten die unter Ra 433-Einwirkung stehenden Meerschweinchenherzen auch geringere Druckvolumenleistungen zu erbringen.

3. Adenosin

Adenosin-Infusionen rufen am Kreislauf von Ratten und Meerschweinchen gleichartige Veränderungen hervor. Bei dem auf den Seiten 92 — 99 dargestellten Versuch an einem Meerschweinchen der repräsentativ für viele Experimente ist, beobachten wir bei einer Dauerzufuhr von 0,32 mg/kg K.G.-min. unabhängig von der Infusionsdauer folgende Wirkungen auf den intakten Kreislauf:

1. Geringe neg. chronotrope Wirkung.
2. Erhebliche pos. inotrope Wirkung.
3. Erhebliche Leistungssteigerung.
4. Steigerung der Koronardurchblutung.
5. Geringe Steigerung des Wirkungsgrades.
6. Anstieg des systolischen Blutdruckes und der Druckamplitude.

Erhöhungen der Adenosinzufuhr pro Zeiteinheit über 0,32 mg/kg K.G.-min. hinaus lösen nach kurzer Zeit (40 sec.) einen 2 : 1 a.v.-Block aus. Während des Blockes zeigten die Messungen unseres Systems folgende Effekte:

1. Neg. dromotrope Wirkung.
2. Neg. chronotrope Wirkung.
3. Pos. inotrope Wirkung.
4. Weitere Steigerung der Koronardurchblutung.

5. Abfall der erbrachten Herzleistung.
6. Geringer Abfall des systolischen Blutdruckes und Anstieg der Druckamplitude.

Auf der Suche nach praktischen Möglichkeiten, für den Kreislauf veränderte Funktionszustände zu schaffen, die es dem Herzen ermöglichen, Sauerstoffmangel besser tolerieren zu können, wäre es wünschenswert, die Coronardurchblutung zu steigern, den mittleren Blutdruck zu erhöhen, den Sauerstoffverbrauch des Myokards zu verringern und die zu erbringende Herzleistung zu reduzieren.

Die beschriebenen Adenosineffekte am Kreislauf bieten diese Substanz geradezu als Therapeutikum für Hypoxiezustände des Herzens an. Die durch Adenosin hervorgerufene Steigerungen des Wirkungsgrades, der Herzkraft, des mittleren Blutdruckes, der Coronardurchblutung und der erbrachten Herzleistung sind uns willkommene Wirkungen, die eine günstige Beeinflussung von O₂-Mangelzuständen des Herzens erhoffen lassen.

Aus zwei Gründen kann man Adenosin nicht zur Therapie der Koronar-Insuffizienz einsetzen:

1. Adenosin wird in Sekunden abgebaut. Es ist nahezu unmöglich ohne Infusionsgerät einen wirksamen Substanzspiegel konstant zu halten.
2. Bereits geringe Erhöhungen der therapeutischen Dosis lösen einen a.v.-Block mit starkem Leistungsabfall des Herzens aus. Massive Überdosierungen führen augenblicklich zum Herzstillstand.

4. Recosen

Analog den Infusionsversuchen mit 0,1 %iger Adenosinlösung prüfen wir die Wirkung des Gesamtherzextraktes, Recosen, das neben Adenosin noch andere Purinkörper enthält. Wir konnten an den Kreislaufwirkungen keinen Unterschied zwischen den Versuchen mit Recosen und denen mit Adenosin

feststellen. Recosen hat ebenfalls neg. chronotrope, neg. dromotrope und pos. inotrope Herzwirkungen. Hohe Dosen lösen einen a.v.-Block aus. Adenosin scheint demnach ein wesentliches, wirksames Prinzip des Gesamtherzextraktes Recosen zu sein.

III. Veränderungen der Herzfunktion unter Hypoxie

1. Erstickungsverlauf

Den Erstickungsverlauf gemessen vom Beginn des Sauerstoffmangels bis zum Tod durch Hypoxie können wir in 4 Phasen einteilen:

a) Phase der initialen, hypoxiebedingten Herzinsuffizienz:

Die erste, maximal 2 Minuten andauernde Phase ist gekennzeichnet durch Verringerungen von Schlagvolumen und Minutenvolumen, sowie einer geringen Zunahme der Herzfrequenz. Den Abfall der maximalen Strömungsbeschleunigung und der maximalen Strömungsgeschwindigkeit in Verbindung mit der Verringerung des Schlagvolumens deuten wir als Zeichen einer Herzinsuffizienz. Während dieser ersten Phase steigt der mittlere Blutdruck steil an.

b) Phase der hypoxiebedingten Leistungssteigerung:

Bei mehr oder weniger steilem Frequenzabfall steigen alle anderen, die Herzfunktion charakterisierenden Parameter steil an.

Aus der gemeinsamen Zunahme von Schlagvolumen, maximaler Strömungsgeschwindigkeit, maximaler Strömungsbeschleunigung und maximaler Druck-Volumen-Leistung schließen wir auf eine positiv inotrope Wirkung. Der gleichzeitige Anstieg der mittleren Druck-Volumen-Leistung zeigt, daß das Herz eine höhere Leistung erbringt. Der steigende "Anteil der Summe aller Diastolen bezogen auf die Zeiteinheit" ermöglicht zusammen mit dem höheren Blutdruck eine intensivere Coronadurchblutung. Einen verbesserten Wirkungsgrad sehen wir an dem Frequenzabfall bei gleichzeitigem Leistungsanstieg. Die beschriebene Phase der

Leistungssteigerung geht fließend in die dritte Phase über.

c) Phase der reversiblen, terminalen, hypoxiebedingten Herzinsuffizienz:

Nach dem Leistungsgipfel erfolgt eine allmähliche Abnahme aller physiologischen Größen. Zuerst sinkt der mittlere Blutdruck ab, dann folgen die inotrope Herzwirkung charakterisierenden Parameter, maximale Störungsgeschwindigkeit, maximale Störungsbeschleunigung, maximale Druck-Volumen-Leistung.

Solange der Blutdruck den Ausgangswert nur geringfügig unterschreitet und noch ein Minutenvolumen von ca. 50 % des Wertes vor der Erstickung gefördert wird, ist die Herzinsuffizienz durch optimale O₂-Zufuhr wieder zu beheben.

d) Phase der irreversiblen, terminalen, hypoxiebedingten Herzinsuffizienz:

Wenn hypoxische Herzen nur noch ungefähr ein Drittel des Minutenvolumens vor Beginn der Erstickung zu fördern vermögen und keine ausreichenden Blutdrucke mehr aufrecht erhalten können, ist das Myokard irreversibel geschädigt.

In diesem Stadium kann optimale O₂-Zufuhr die nahende Herzversagung nicht mehr verhindern.

2. Wirkung von Dipyridamol auf den Erstickungsverlauf

Bei hochdosierter 12- und einstündiger Dipyridamol-Vor-
ausgabe beobachten wir folgende Veränderungen der
Herzfunktion:

- a) Bereits vor Beginn der Erstickung, also bei optimaler O₂-Zufuhr (siehe S.79-80 Absatz C.II.1b.) sehen wir, daß die Herzen der Dipr.-Tiere bei günstigerem Wirkungsgrad (Frequenz) kleinere Minutenvolumen auf erheblich niedrigere Drucke pumpen. Folglich sind die zu-
erbringenden Druck-Volumen-Leistungen viel geringer. Langzeitvorbehandlung mit Persantin verursacht durch neg. chronotrope und neg. inotrope Wirkungen eine

Schonung des Herzens.

- b) Vergleichende Beobachtungen des zeitlichen Verlaufes der funktionellen Parameter über die gesamte Hypoxiedauer bestätigen den energiesparenden Effekt von Dipyridamol. Die Beurteilung der unterschiedlichen Dauer der Erstickungszeiten (Tabelle 22), nach welchen die initialen Steigerungen enden bzw. 50 % der Ausgangswerte erreicht werden, zeigt, daß die vorbehandelten Herzen anders als die Herzen der KONTROLL-Tiere auf definierte Erstickungen reagieren. Die Dipyridamol-Tiere beantworten den initialen Erstickungs-Stress nie mit einer Tachykardie. Die Persantin-Tiere steigern außerdem länger als die Kontroll-Tiere ihre Schlagvolumina, welche absolut und relativ zu den Ausgangswerten immer über den entsprechenden Werten der KONTROLL-Gruppe liegen.

In der 3. Hypoxie-Phase sehen wir bei Persantin-Tieren einen vorzeitigen Abfall der maximalen Strömungsbeschleunigung und der maximalen Strömungsgeschwindigkeit auf annähernd 50 % der Ausgangswerte. Das ist ein erstes Zeichen für eine etwas früher einsetzende muskuläre Insuffizienz der vorbehandelten Herzen. Diese Befunde sprechen für die negativ inotrope Wirkung von Persantin.

Betrachten wir die Verläufe der physiologischen Parameter während der ersten drei Hypoxiephasen, solange eine Regeneration aus dem Erstickungszustand noch möglich ist, so zeigen alle Beobachtungen einen verbesserten Wirkungsgrad bei verminderter Leistung.

- c) Nach 10 Minuten O₂-Mangel haben die Herzen der DIPYRIDAMOL-Gruppe bei einem günstigeren Wirkungsgrad eine geringere Leistung zu erbringen. Mit geringerer Frequenz wird ein kleineres Minutenvolumen bei absolut größerem Schlagvolumen auf einen niedrigeren Druck gepumpt.

Die bei Persantin-Tieren vor und während der Erstickung erhöhte maximale Strömungsbeschleunigung

zeigt an, daß der verringerte Blutdruck nicht als Zeichen einer Herzinsuffizienz zu deuten ist, sondern daß die Herzen auf eine verminderte Druckbelastung mit einer größeren Anfangsbeschleunigung antworten.

Nicht nur nach 10 Minuten Hypoxie, sondern auch zu anderen Zeiten der Erstickung sehen wir bei der Dipyr.-Gruppe neg. chronotrope und neg. inotrope Wirkungen, sowie absolut geringere Druck-Volumen-Leistungen als bei der Kontrollgruppe.

Persantin-Vorausgabe bewirkt also während der Hypoxie eine Energieeinsparung durch Schonung der Herzen.

Alle beschriebenen biochemischen und funktionellen Wirkungen der untersuchten Substanzen Adenosin, Recosen und Dipyridamol auf hypoxische Herzen fassen wir noch einmal in den Tabellen 24 und 25 zusammen.

Tab. 24:

Stoffwechsel-Wirkungen

Substanz:	Dauer der Einwirkung	Versuchstier	Wirkungen auf:			
			Glycolyse	Hypoxiegrad	Energiepotential	AMP-Konz.
Adenosin	10 min	R	./.	+	./.	+
Recosen	1 h	R	(+)	+	./.	+
Dipyrid.	1 h	R	+	+	(-)	./.
Dipyrid.	1 h	MS	-	+	+	./.
Dipyrid.	12 h	R+MS	--!	-	+	-!

Tab. 25:

Funktionelle Wirkungen

	chronotrope Wirkung	inotrope Wirkung	Herz-Zeit-Volumen	Blutdruck	Herz-Leist.	Wirkungsgrad
Adenosin oder Recosen-Infus.	-	+	+	-	-	+
Dipyridamol- oder Ra 433-Infusion	-	+	+	+	+	+
Dipyridamol 12h hochdosiert optimal Beatmung	-	-	-	-	-	./.
Dipyridamol 12h hochdos. Hypoxie	-	-	(-)	-	-	./.

- R = Ratten
 MS = Meerschweinchen
 + = Steigerung oder Erhöhung
 - = Hemmung oder Verminderung
 ./.. = keine nennenswerte Veränderung
 ! = Veränderung ist signifikant (P 0,02)
 () = nur geringfügige Veränderung

E. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von der einleitend gestellten Frage, ob der biochemische Status des Myocardstoffwechsels in Beziehung zu bestimmten Funktionszuständen des Herzens gebracht werden kann, lassen die in der vorgelegten Arbeit gewonnenen Ergebnisse folgende Schlüsse zu.

Beim Übergang von normaler O_2 -Versorgung in den Zustand einer deletär verlaufenden Hypoxie kommt es initial für maximal 2 Minuten zu einer Zunahme der Pulsfrequenz und der inotropen Leistung.

Diese Phase darf mit einer Adrenalin-Ausschüttung als Reaktion auf die Hypoxie in Zusammenhang gebracht werden. Die darauf folgende Phase ist wohl auf eine Schädigung der Herzleistung durch den O_2 -Mangel zurückzuführen. Diese ist ablesbar an einer rasch abnehmenden inotropen Herzleistung und einem Blutdruckabfall. Beenden wir nach spätestens 10 Minuten die Erstickung durch optimale O_2 -Zufuhr, so kehrten die Herzen schnell zu einer suffizienten Funktion zurück. Die in diesem Zustand der potentiellen Reversibilität entnommenen Herzen zeigen am Metabolitgehalt die typische Konstellation der Hypoxie (Anstieg der LAC/PYR-Quotienten und Abfall der energiereichen Phosphate). Durch sorgfältiges Einhalten gleicher Versuchsbedingungen, konnten die Schwankungen der funktionellen und der biochemischen Werte in erträglichen Grenzen gehalten werden, sodaß es möglich ist Aussagen über die Stoffe zu machen, deren Wirksamkeit wir auf die Hypoxie prüften.

Dipyridamol zeigte bei unseren Versuchen nur dann signifikante Effekte, wenn es in wiederholten Gaben über mehrere Stunden vor Versuchsbeginn in hohen Dosen appliziert wurde. Unter diesen Umständen traten schon am nicht erstickten Tier deutliche Unterschiede in Funktion und Stoffwechsel gegenüber den Kontroll-Tieren auf. Die vorbehandelten Tiere hatten im Durchschnitt eine deutliche Blutdruck-Erniedrigung, während an den gemessenen Herzgrößen keine zu sichernde Wirkung vorhanden war. Trotzdem deuten Unterschiede im Metabolitgehalt

auf eine Schonung der behandelten Herzen hin, kenntlich an Konzentrationserhöhungen der energiereichen Phosphate und der Hexosephosphate, die aussehen wie eine Glykolyse-Hemmung.

Die bekannte Steigerung der Glucoseaufnahme über die Hexokinase-Reaktion konnten wir bestätigen (Thorn, Kurz und Siess). Aus der Glykolyse-Hemmung bei gesteigerter Glucose-Permeation schlossen wir auf erhöhte Glycogen-Gehalte der behandelten Herzen. (Thorn, Siess u. Bussinger)

Bei solch vorbehandelten Tieren konnten wir, wie auch bei den anderen von uns durchgeführten Serien, die von Bussinger u.a. Autoren erhöhte Toleranz-Zeit der Hypoxie nicht finden. Es ergaben sich aber eine Reihe von Befunden, die in diese Richtung deuten. Es fehlte nämlich die initiale Frequenzsteigerung bei der Hypoxie. Dabei wurden aber die hypoxiebedingten Erhöhungen des Schlagvolumens und weiterer Parameter der inotropen Leistung zeitlich länger aufrecht erhalten, als bei den Kontrollen.

Die biochemischen Befunde ähneln denen der nicht erstickten und nicht vorbehandelten Tiere auffallend. Beim Vergleich mit den nicht vorbehandelten und erstickten Kontrollen, fanden wir erhöhte Energiegehalte und zusätzlich erniedrigte Hypoxiegrade.

An den Stoffwechselgrößen ist also ein deutlich verringerter Hypoxiegrad zu finden, der sich auffallenderweise nicht in einer Verlängerung der Funktion niederschlägt. Andererseits lassen sich aus den funktionellen Befunden eine Reihe von Daten anführen, die eine solche Verzögerung der Hypoxie erklären können. Dazu gehören ein geringerer, peripherer Widerstand (der systolische und der diastolische Blutdruck sind erniedrigt), mit dem die Tiere in die Hypoxie starten, und das Ausbleiben der Frequenzsteigerung zu Anfang der Hypoxie. Beide Faktoren wirken energiesparend. Man kann also sagen, daß durch die Persantin-Vorbehandlung das Herz in einen Zustand der Schonung versetzt wird.

Adenosin-Infusionen zeigen bei Dosierungen von ungefähr 0,2 mg/kg-min. am optimal beatmeten Tier eine Ähnlichkeit mit der Persantin-Wirkung. Wir beobachteten Bradycardien, bei höherer Dosierung das Bild eines a.v.-Blockes, außerdem einen Anstieg der inotropen Leistung und einen deutlichen Blutdruck-Abfall. Dies sind ebenfalls Veränderungen, die im Sinne einer Schonung des Herzens gedeutet werden können.

Am Metabolit-Status in der Hypoxie spiegelt sich dieser Effekt jedoch nicht wieder. Im Unterschied zu den Dipyridamol-Versuchen, waren die energiereichen Phosphate nicht erhöht, und der Hypoxiegrad nicht vermindert. Das Ausbleiben biochemischer Effekte von Adenosin auf hypoxische Herzen, könnte auf die ziemlich kurze Wirkungsdauer der Substanz zurückgeführt werden. Diese Schwierigkeit war aber kaum zu überwinden, da Adenosin mit starken individuellen Dosis-Schwankungen leicht einen a.v.-Blockbild erzeugt.

Recosen ein Gesamtherzextrakt mit Gehalt an Purinnucleosiden zeigte im Vergleich zu Adenosin keine Sonderwirkung an Funktion und Stoffwechsel des Myocards. Seine Wirkungen entsprechen ziemlich genau seinem Gehalt an Gesamtnucleosiden.

F Anhang

Die Abbildungen I bis XVIII zeigen die prozentualen Abweichungen der Substrat- und Metabolitkonzentrationen aller Versuchsgruppen bezogen auf die optimal beatmeten Normaltiere sowie auf definiert erstickte Kontrolltiere.

Die Tabellen I bis XIV sind die vom Komputer ausgedruckten biochemischen Ergebnisse. In den Tabellen I bis VII sind die Versuchsgruppen einzeln aufgeführt; in den Tabellen VIII bis XIV sind alle vergleichbaren Versuchsgruppen zusammengefaßt.

Abb. I

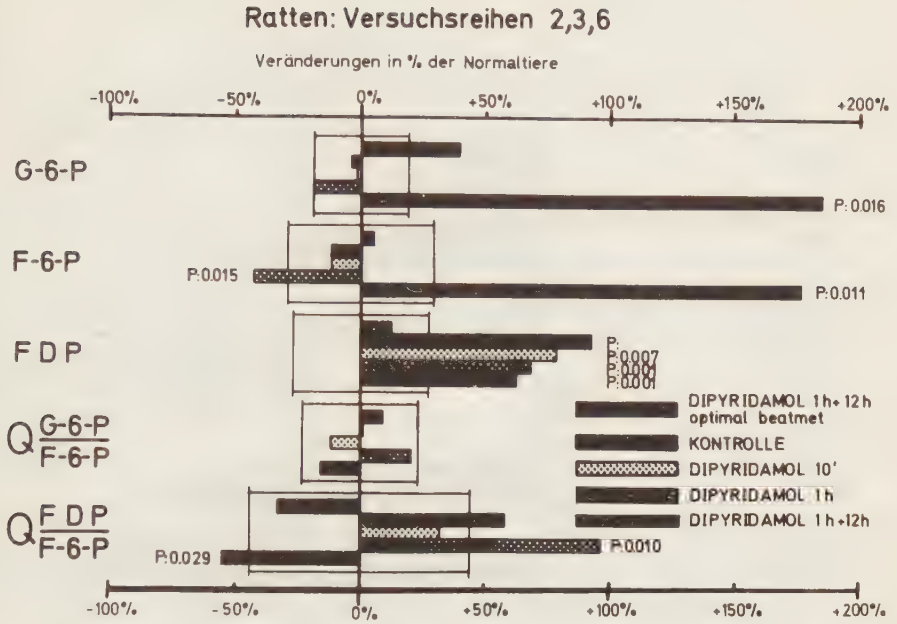


Abb. II

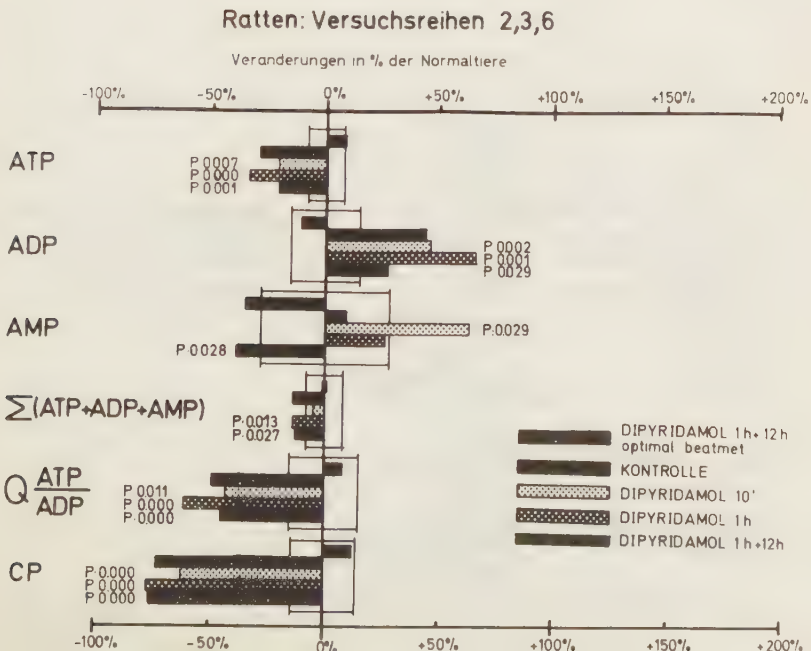


Abb. III

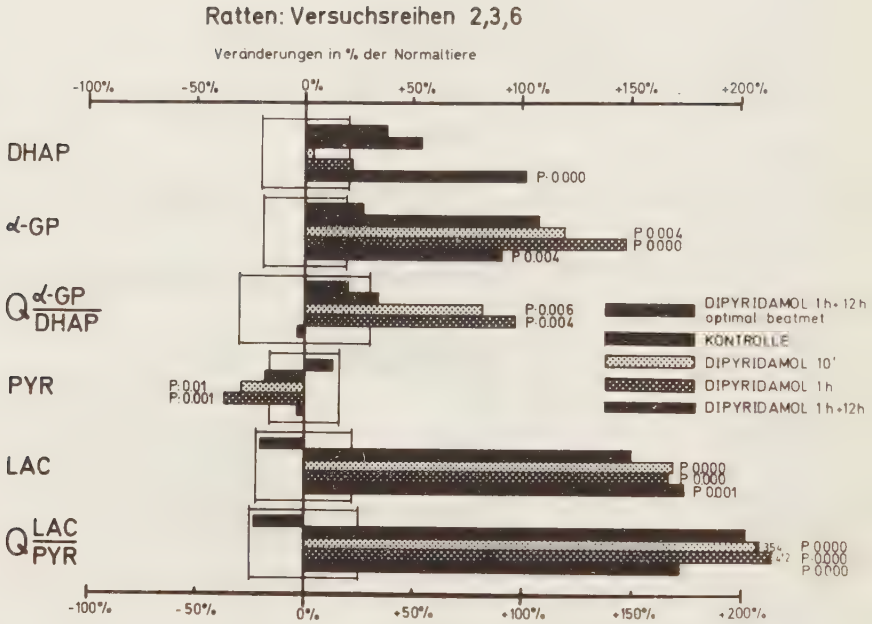


Abb. IV

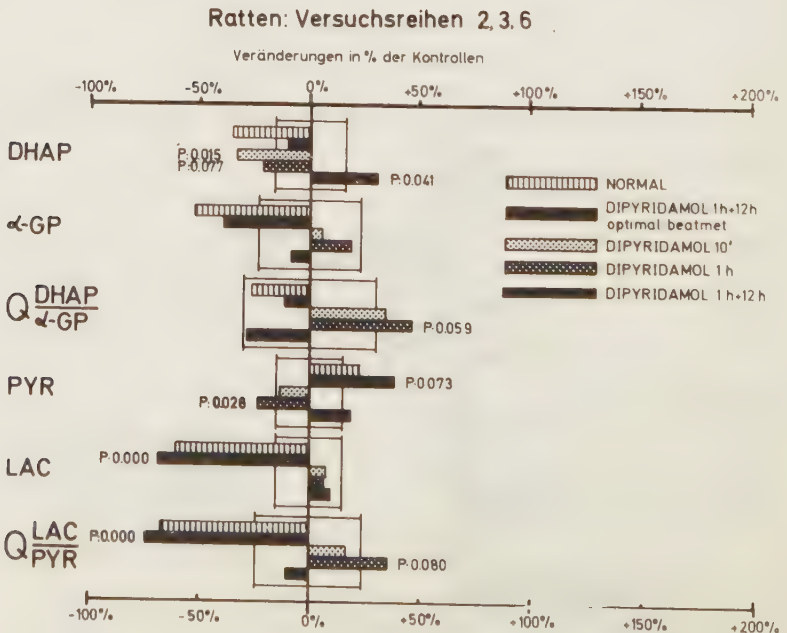


Abb. V

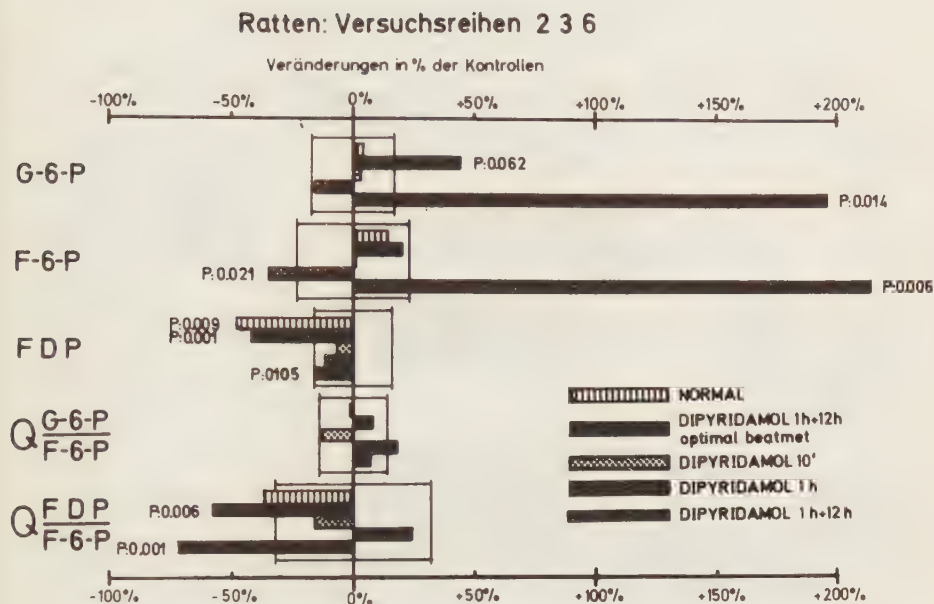


Abb. VI

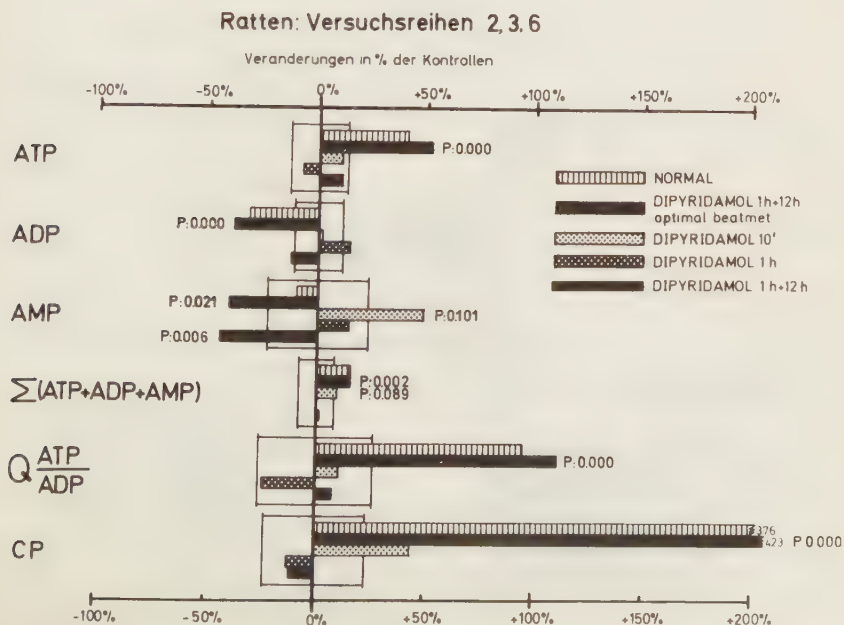


Abb. VII

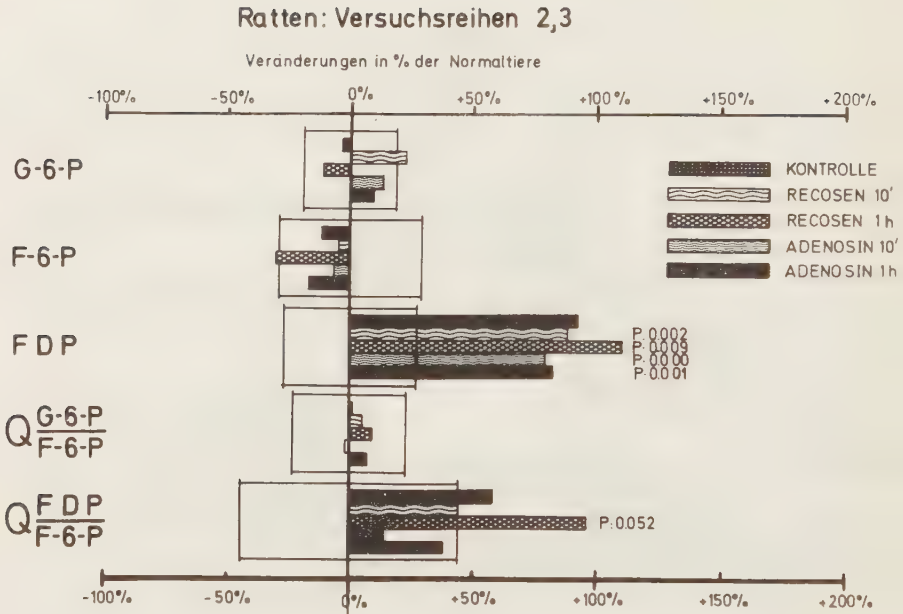


Abb. VIII

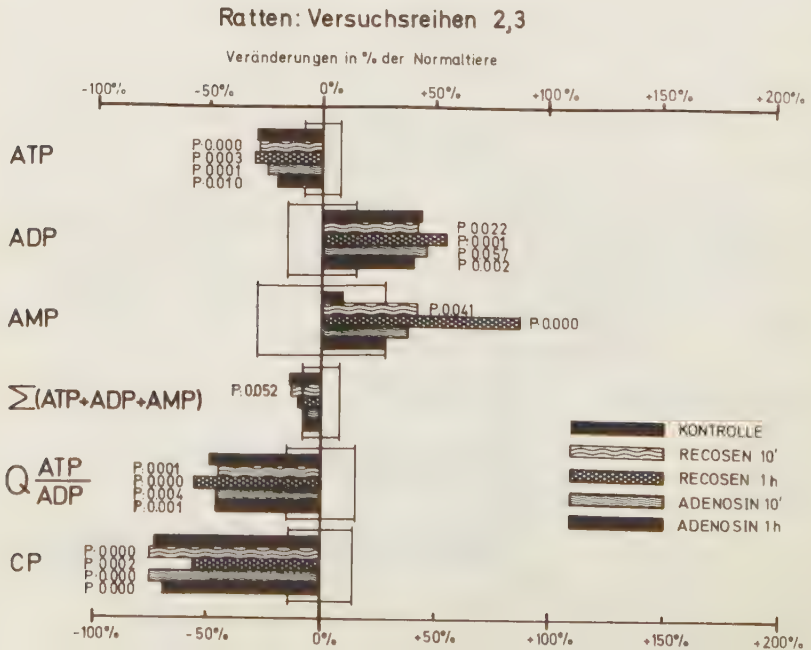


Abb. IX

Ratten: Versuchsreihen 2,3

Veränderungen in % der Normierte

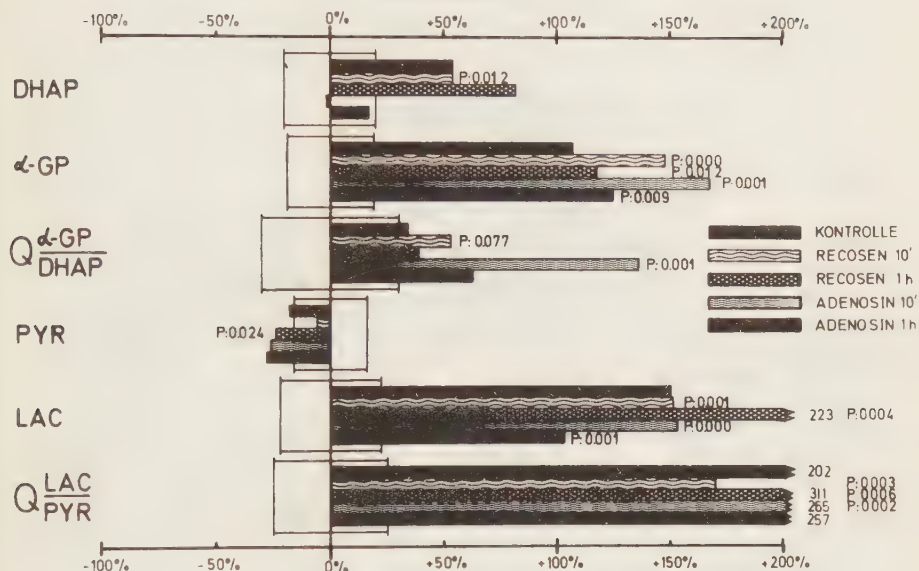


Abb. X

Ratten: Versuchsreihen 2,3

Veränderungen in % der Kontrollen

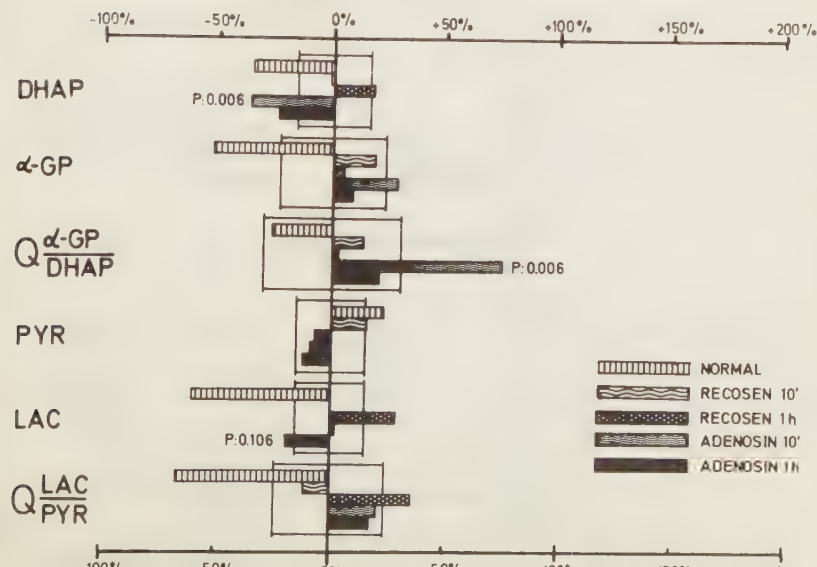


Abb. XI

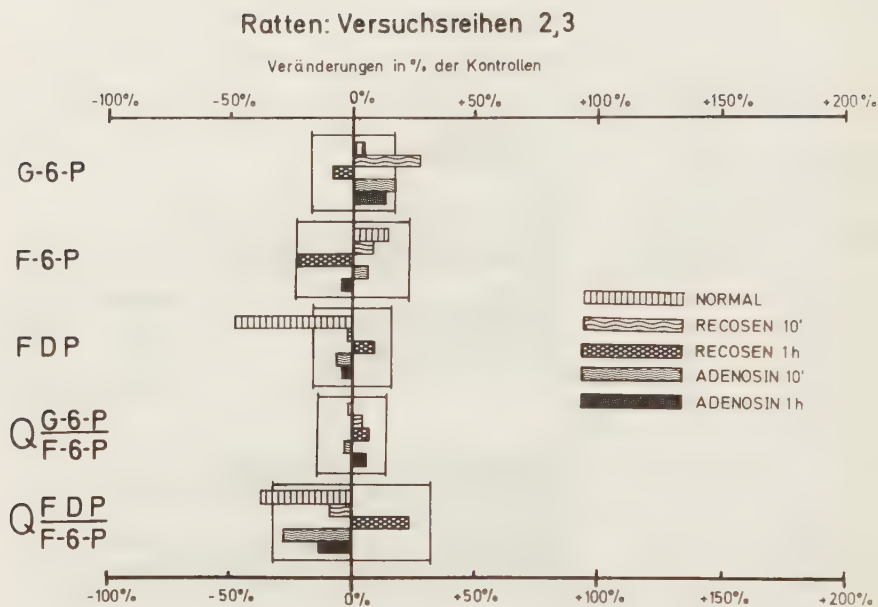


Abb. XII

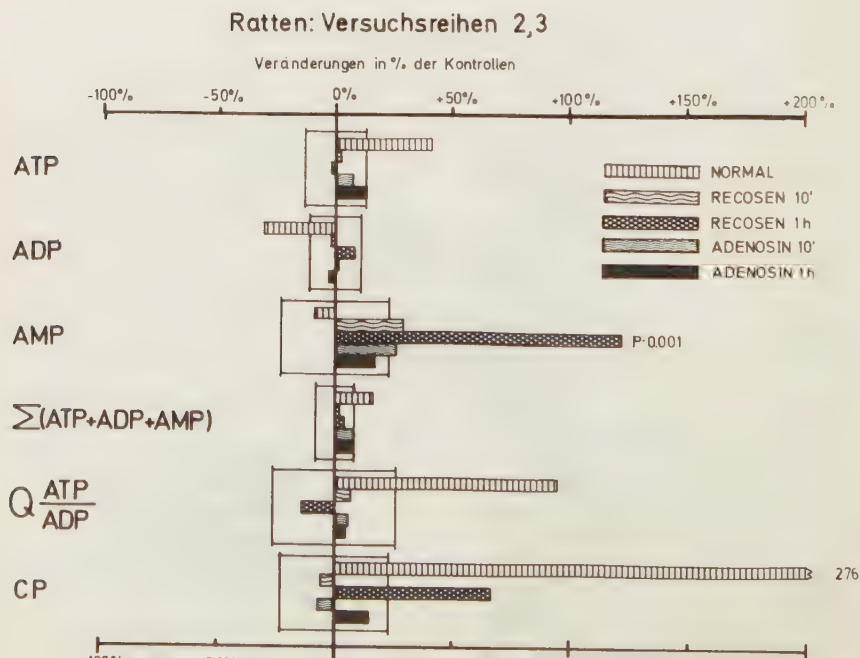


Abb. XIII

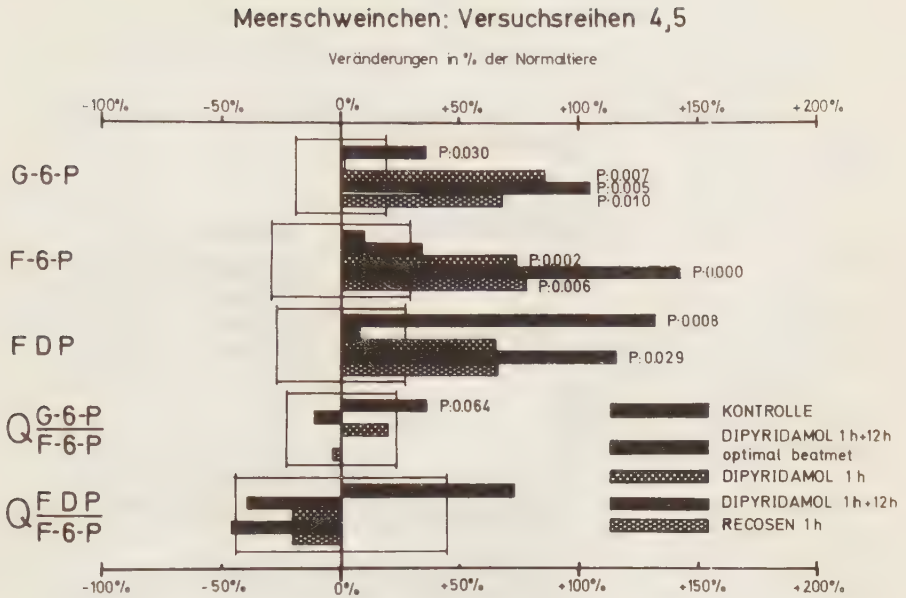


Abb. XIV

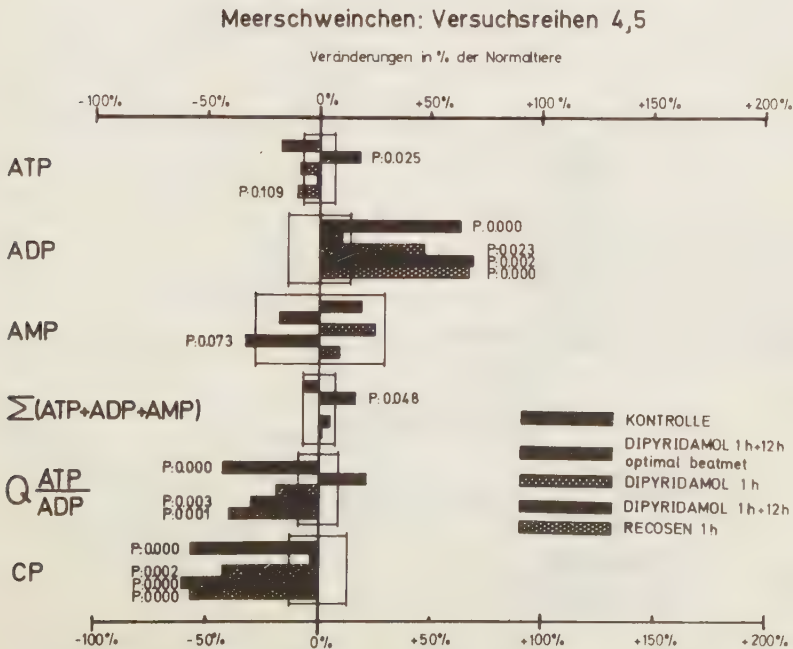


Abb. XV

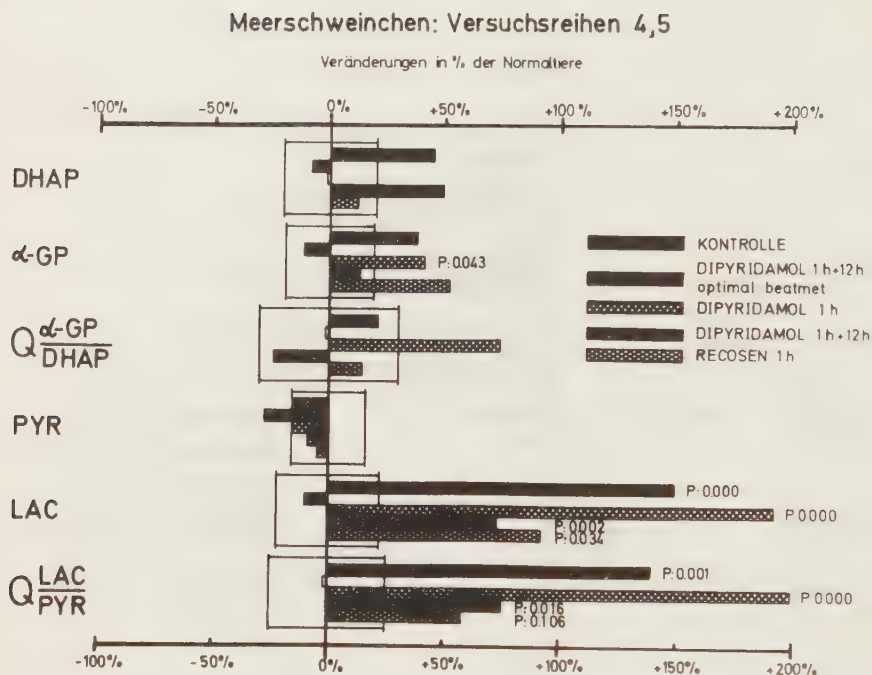
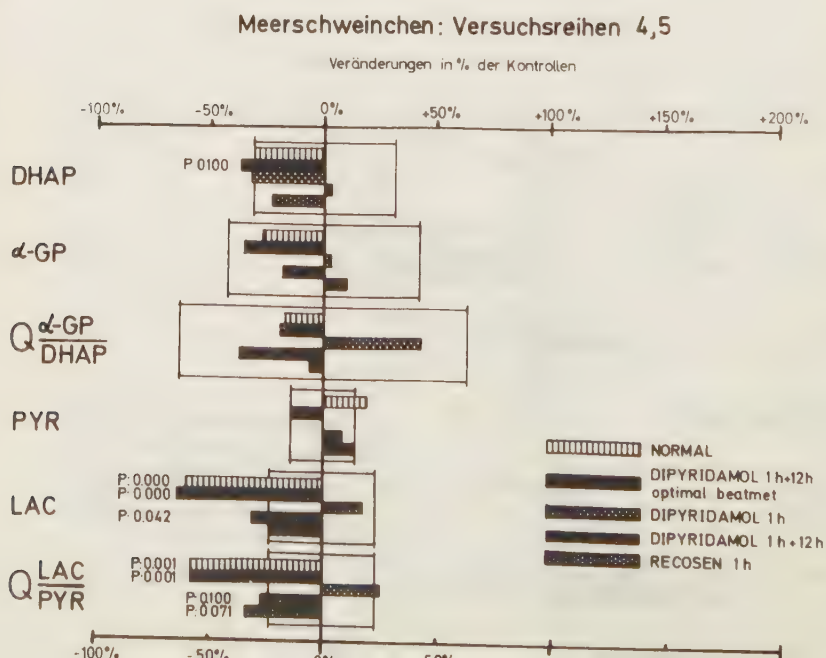


Abb. XVI



Meerschweinchen: Versuchsreihen 4,5

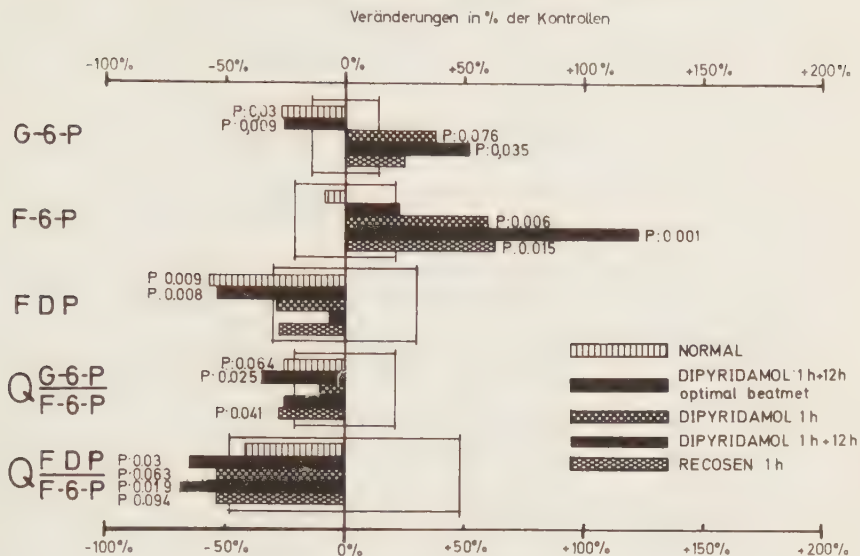
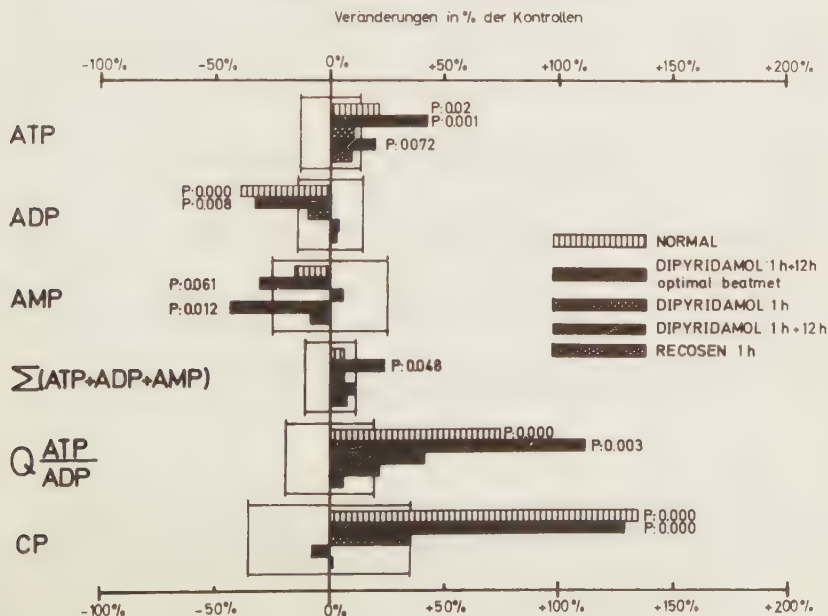


Abb. XVIII

Meerschweinchen: Versuchsreihen 4,5



VERSUS FREQUENCY 2,3,5 (HATIAN) UND 4,5 (MEERSCHNEINHEIT)

M I T T E L W E R T E

VR	GRUPPE	DHAP	FDP	PYR	G6P	F6P	ATP	ADP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	G6/F6	FD/F6	AT/AD	LA/PY	AN
2	NORMAL	81	102	245	1157	245	15695	5361	778	18063	14331	3938	57.6	5.4	0.5	4.8	63.4	19854
2	KONIN	96	282	184	775	117	11940	5109	999	6423	38402	6571	77.6	7.3	3.1	2.3	168.6	17117
2	PECH	86	308	167	845	112	11292	4745	893	5973	28171	8040	99.2	7.9	3.1	2.4	197.2	17022
2	PEAK	73	271	201	1077	170	12927	4436	1046	9558	30729	5261	68.4	6.3	1.6	3.4	160.6	18409
2	ADCH	110	315	196	915	134	12671	4716	1062	7020	25555	7022	63.4	7.0	2.6	2.7	182.0	18403
2	ADAK	93	309	202	954	150	11949	4925	1152	5684	31809	8355	91.6	6.4	2.1	2.7	186.2	18469
3	NORMAL	73	169	269	653	112	16724	3777	1072	27798	10668	2532	37.8	7.2	2.0	4.9	42.7	21496
3	KONIN	146	404	237	673	124	9075	5563	1091	6371	35114	7211	50.0	6.5	3.6	1.8	167.2	16096
3	PECH	147	271	176	494	68	9290	6457	1202	4374	39848	7356	50.4	7.7	4.2	1.5	224.6	16950
3	PEAK	121	337	189	596	114	11818	5468	1670	6938	36311	8443	72.9	5.3	3.1	2.1	192.3	19179
3	REK	144	324	257	1030	153	11358	4784	1179	5760	31539	7711	59.3	6.9	2.7	2.8	137.6	17320
3	RECH	170	363	257	743	110	10963	5236	1566	10201	40596	6797	54.0	7.1	3.6	2.2	209.4	17785
4	NORMAL	132	138	373	363	34	16655	2540	800	27953	11585	4187	43.7	5.9	2.6	6.6	42.5	19995
4	KONIN	172	259	396	425	44	14252	4357	911	8197	30884	4510	41.2	9.4	13.0	3.4	87.6	19711
4	PECHCN	101	174	310	358	68	19164	2710	888	30703	11473	3589	44.2	6.1	2.7	7.5	39.2	22919
4	PECMCH	163	349	387	729	123	15978	4158	728	12423	22006	4553	34.0	6.9	2.4	4.3	69.0	20773
5	NORMAL	94	177	464	351	47	15843	2410	1280	34589	13393	3870	45.8	7.3	5.5	5.8	37.7	19618
5	KONIN	153	321	341	507	60	13047	3886	1461	16096	32101	5933	59.6	9.4	6.1	3.6	96.5	18153
5	PECH	108	267	357	662	68	14727	3615	1356	18002	37272	5673	77.9	8.3	3.4	5.0	117.6	19699
5	RECH	123	268	404	598	90	14611	4120	1182	13572	24459	6087	51.0	6.7	3.5	3.7	62.2	19913
6	NORMAL	126	272	314	728	135	15002	2856	635	24708	12494	2601	21.1	7.0	3.1	5.7	40.8	18142
6	KONIN	207	393	254	1049	213	12918	3459	418	5254	27776	5343	25.5	5.7	1.7	4.2	119.1	17449
6	PECHCN	129	193	308	1172	169	17003	2999	543	25842	10094	3941	46.6	7.1	1.2	5.4	39.2	19779
6	PECMCH	189	280	265	2403	444	12403	4305	506	5467	34838	5942	37.6	5.5	0.8	2.8	138.8	17212

Tabelle: I

VERSUCHSSTELLE 4 215,6 (HÄLTEN) UND 4,5 (MEERSCHWEINCHEN)

S E U N G E N (S I U M A - I)

VR	GRUPPE	DHAP	FDP	FYM	GMF	FMF	ATF	ADP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	G6/F6	FD/F6	AI/AD	LA/PT	AN
2	NORMAL	34	41	112	393	69	1990	632	338	5211	8346	1522	24,2	1,4	0,3	0,8	57,2	2435
2	KUNIH	37	53	78	198	49	1764	512	591	2146	11195	2935	39,4	2,5	1,9	0,6	167,1	2012
2	PECH	28	70	57	173	37	1201	1013	358	1985	4479	1433	26,7	1,8	1,4	0,5	104,6	1081
2	PEAK	32	61	49	236	19	3968	1253	279	6742	14354	3255	25,2	0,9	0,5	2,4	51,8	2349
2	AUCH	50	46	83	277	34	1768	479	556	2210	5397	2722	33,9	2,0	0,8	0,6	158,1	1746
2	ADAK	24	29	97	158	16	1271	1661	621	1054	6819	2945	20,1	0,9	0,3	1,3	79,9	2786
3	NORMAL	38	118	118	135	73	4422	620	891	9938	3270	844	22,0	4,1	1,3	2,1	13,7	5282
3	KUNIH	37	182	88	253	52	3729	679	484	5058	11673	4015	29,2	2,0	2,7	1,2	78,8	3096
3	PECH	21	69	36	82	18	2380	1891	669	524	15198	2098	15,5	2,7	1,7	0,6	61,2	2448
3	PEAK	35	136	43	133	24	1760	547	942	1137	8903	2672	26,6	0,4	1,6	0,4	24,4	1515
3	REAR	48	105	77	266	81	2501	1635	348	2346	14319	3097	29,5	1,0	1,9	1,3	77,1	2857
3	RECH	113	153	35	122	35	3994	698	267	7654	28365	3240	42,7	1,6	1,9	1,9	125,8	2574
4	NORMAL	89	86	167	163	13	2381	430	247	6368	4842	1481	33,7	2,6	1,5	0,8	24,9	2936
4	KUNIH	76	143	137	138	15	2764	643	234	3721	13387	669	34,0	2,4	9,2	0,9	39,2	3216
4	PECHN	44	46	103	59	24	2220	670	291	3226	2411	980	25,6	1,3	1,3	2,3	11,5	2348
4	PECHH	102	220	154	376	36	3163	1370	338	6468	6740	3287	22,0	3,6	1,3	1,3	28,2	3430
5	NORMAL	44	202	299	157	23	2072	618	793	6114	3276	1190	31,8	2,6	8,7	1,1	18,8	2359
5	KUNIH	109	211	76	116	23	3642	1147	624	10833	14456	5119	73,9	3,9	5,2	1,4	42,5	3966
5	PECH	77	170	157	311	29	3477	1486	697	9969	12812	2334	77,1	5,8	3,0	3,1	53,1	2901
5	RECH	42	180	102	163	29	1931	774	556	4542	13213	5173	48,9	1,7	3,6	1,1	32,8	1104
6	NORMAL	28	75	45	254	94	1983	931	144	3193	3272	856	88,1	3,8	2,3	2,2	19,4	2422
6	KUNIH	17	74	53	454	174	3213	946	96	1071	9186	3347	14,7	1,4	0,9	1,9	64,7	4100
6	PECHN	64	46	91	398	49	1292	226	196	5216	6517	3362	58,3	1,9	3,5	0,5	30,8	203
6	PECHH	65	53	88	2067	325	2263	892	196	3420	15995	3227	27,2	1,1	0,4	0,4	69,7	1955

Tabelle: II

VERSUCHSREIHE 2,3,6 (RATTEN) UND 4,5 (MEERSCHEINCHEN)

PROZENTUALE VERÄNDERUNGEN

DER MITTELWERTE BEZOGEN AUF DIE NORMALGRUPPEN

VH	GRUPPE	DHAP	FDP	PHYR	G6P	F6P	A1P	ADP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	G6/F6	FD/F6	AT/AD	LA/PA	AN
2	NORMAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2	KUNIM	119	278	75	68	48	76	152	128	36	212	167	135	136	601	49	266	89
2	PECH	106	303	68	74	46	72	141	115	33	197	204	172	147	609	50	312	86
2	PEAK	90	267	82	95	69	82	132	134	53	214	134	119	117	309	72	253	93
2	ADCH	136	310	80	80	55	81	140	136	39	178	178	110	130	502	57	287	93
2	ADAK	115	304	82	84	61	76	147	148	31	222	212	159	119	415	57	294	93
3	NORMAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3	KUNIM	200	209	88	111	112	54	146	102	23	329	285	132	90	185	37	392	75
3	PECH	201	161	65	82	61	56	171	112	16	374	291	133	108	216	32	527	79
3	PEAK	166	200	70	99	102	71	145	156	25	340	333	193	74	160	44	451	89
3	HEAK	196	192	96	171	137	68	127	110	21	296	305	197	96	135	56	323	81
3	HECH	232	215	77	123	99	66	139	146	37	381	268	143	99	184	45	491	83
4	NORMAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
4	KUNIM	130	368	106	117	81	86	172	114	29	267	108	94	158	506	51	206	99
4	PECHCN	76	126	83	99	126	115	107	111	110	99	86	101	104	107	113	92	115
4	PECHCH	123	253	104	201	228	96	164	91	44	190	109	78	116	93	65	162	104
5	NORMAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5	KUNIM	162	181	73	144	124	82	161	114	47	240	153	130	128	111	82	256	93
5	PECH	115	151	77	189	181	93	150	106	52	278	147	110	113	65	86	312	100
5	HECH	130	151	87	170	185	92	171	92	39	183	157	111	91	65	64	165	102
6	NORMAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6	KUNIM	163	111	81	144	150	86	121	66	21	224	205	121	82	57	74	292	96
6	PECHCN	102	71	98	161	125	113	105	86	104	81	152	221	103	41	96	96	109
6	PECHCH	149	103	84	330	328	83	151	80	22	278	228	178	79	27	49	340	95

VERSUCHSREIHEN 2,3,6 (RAITEN) UND 4,5 (MEERSCHWEINCHEN)

PRODUKTIVALE VERFAHRENDERUNGEN

FÜR MITTELWERTE BEZOGEN AUF DIE KONTROLLGRUPPEN

Nr	GRUPPE	DMAP	FDP	PYM	G6P	F6P	ATP	ADP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	G6/F6	FD/F6	AT/AD	LA/PY	AN
2	NORMAL	84	36	133	147	209	131	66	78	281	47	60	74	74	17	204	38	112
2	KUNIK	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2	PECH	89	109	90	109	95	95	93	89	93	93	122	128	108	101	102	117	96
2	PEAK	76	96	109	139	145	108	87	105	149	101	80	88	86	51	147	95	104
2	ADCH	114	112	106	118	115	106	92	106	109	84	107	82	96	84	116	108	104
2	ADAK	97	109	109	123	128	100	96	115	88	105	127	118	88	69	117	110	104
3	NORMAL	50	42	114	90	90	184	68	98	436	30	35	76	111	54	272	26	134
3	KUNIK	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3	PECH	101	67	74	73	55	102	117	110	69	113	102	101	119	117	86	134	105
3	PEAK	83	84	80	89	92	130	99	153	189	103	117	146	82	87	119	115	119
3	REAK	98	80	109	153	123	125	86	108	90	90	107	119	106	73	154	82	108
3	HECH	116	90	88	111	69	121	95	144	160	116	94	108	110	109	123	125	110
4	NORMAL	77	27	94	85	125	117	58	88	341	38	93	106	63	20	196	49	101
4	KUNIK	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
4	PECHCN	59	34	78	84	155	134	62	98	375	37	80	107	66	21	222	45	116
4	PECHCH	95	69	98	172	282	112	95	80	152	71	101	83	74	18	128	79	105
5	NORMAL	62	55	136	69	81	121	62	88	215	42	65	77	78	90	161	39	106
5	KUNIK	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5	PECH	71	83	105	131	146	113	93	93	112	116	96	131	89	58	138	122	109
5	HECH	80	83	119	118	149	112	106	81	84	76	103	86	72	58	103	64	110
6	NORMAL	61	90	124	69	66	116	83	152	471	45	49	83	122	175	136	34	104
6	KUNIK	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6	PECHCN	63	64	121	112	83	132	87	130	492	36	74	182	125	71	130	33	113
6	PECHCH	91	93	104	229	218	96	124	121	104	124	111	147	97	47	67	117	99

VERSUCHSMETHODEN 2,3,6 (RATTEN) UND 4,5 (MERSCHWEINCHEN)

STREUBREITEN (SIGMA - M)

DER PROZENTZAHLEN BEZOGEN AUF DIE NORMALKURVEN

VH	GRUPPE	DMAP	FDP	PYR	GAP	FAP	ATP	ADP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	GK/F6	FD/F6	AT/AD	LA/P.	AN
2	NORMAL	39	28	32	24	32	9	13	28	13	41	27	34	22	48	12	41	9
2	KUNIH	32	37	22	12	14	8	21	35	8	59	56	52	32	269	9	128	8
2	PECH	26	52	18	11	11	6	25	38	8	24	28	35	26	213	9	125	5
2	PEAK	36	61	19	19	7	17	33	32	33	100	74	39	14	94	46	94	11
2	AUCH	62	45	34	22	12	10	12	46	11	34	62	59	34	167	13	249	9
2	ADAK	26	24	32	12	6	7	40	71	6	39	61	31	16	54	22	103	13
3	NORMAL	43	53	33	17	49	22	32	61	29	23	27	52	43	50	35	24	22
3	KUNIH	35	76	23	27	38	16	16	34	14	77	112	55	21	104	17	131	11
3	PECH	23	34	11	11	13	12	41	51	2	116	68	34	31	71	10	117	9
3	PEAK	43	72	14	23	27	11	13	79	6	75	94	63	5	71	8	51	7
3	PEAK	40	39	17	57	44	9	26	19	5	81	74	47	8	60	16	109	8
3	RECH	117	69	10	15	23	14	18	19	21	144	97	85	17	73	15	223	9
4	NORMAL	50	51	35	40	21	12	14	25	20	37	27	63	45	54	10	52	12
4	KUNIH	51	103	33	38	27	15	29	25	13	116	16	78	47	413	13	92	16
4	PECHCN	30	27	23	10	40	11	22	23	9	17	18	52	21	34	28	22	11
4	PECHCH	44	92	24	53	47	11	31	24	13	37	45	29	46	36	12	42	10
5	NORMAL	31	76	43	30	31	10	23	37	13	16	23	52	24	106	15	33	9
5	KUNIH	73	75	10	21	30	15	30	32	18	68	84	102	34	60	15	71	13
5	PECH	46	53	19	49	33	12	34	30	16	53	33	93	44	30	30	78	8
5	RECH	32	72	15	37	41	9	23	31	9	70	101	81	16	47	13	62	4
6	NORMAL	18	22	12	28	57	11	29	20	11	26	27	32	44	60	34	48	12
6	KUNIH	11	22	14	51	69	17	30	15	4	60	105	57	18	27	30	130	23
6	PECHCN	41	14	26	45	29	7	8	28	17	43	106	225	22	12	9	67	1
6	PECHCH	26	10	14	157	139	8	20	21	7	78	62	65	10	8	4	103	7

Tabelle: V

VERSUCHSWEINFEN 2x5x6 (PATIEN) UND 4x5 (MERSCHWEINFEN)

STATISTIKEN (S I L U M A - W)

DER PROZENTZAHLEN BEZUGS. AUF DIE KUNSTGRUPPEN

VY	GRUPPE	UNAP	PIP	PKR	GOP	FAP	APR	ADP	AMP	CP	LAU	GP	AG/DH	G6/F6	F0/F6	AT/AD	LA/PI	AV
2	NORMAL	29	10	43	36	66	17	9	22	52	19	16	25	16	8	24	16	10
2	KUNIN	27	13	30	18	50	10	14	28	24	28	34	38	24	45	39	48	9
2	PECH	22	19	24	17	44	6	16	29	23	11	16	26	19	36	18	47	5
2	PEAK	30	22	31	27	15	23	22	25	34	47	44	29	16	16	94	35	10
2	ADCH	16	45	45	52	26	13	8	36	1	16	37	44	25	28	26	94	10
2	ADAN	22	9	43	18	17	9	27	56	16	18	37	23	11	9	45	39	14
3	NORMAL	21	22	38	15	44	40	22	60	17	7	10	39	48	27	96	6	29
3	KUNIN	12	10	26	24	4	27	11	34	20	24	39	41	24	57	46	33	14
3	PECH	11	14	13	10	12	21	18	50	6	35	24	25	34	38	26	32	10
3	PEAK	21	10	16	20	24	20	9	77	22	23	55	48	5	39	21	13	9
3	HEAK	20	16	20	31	39	17	17	19	22	22	26	36	2	33	44	28	11
3	PECH	59	29	11	4	11	26	12	18	91	44	34	25	29	39	40	57	12
4	NORMAL	42	14	33	34	76	14	8	22	19	14	25	67	20	11	19	25	12
4	KUNIN	40	28	31	32	34	7	15	22	43	43	15	35	30	42	25	42	6
4	PECH	23	7	21	6	49	13	13	20	27	6	16	56	14	7	52	11	10
4	PECHCH	54	25	27	46	76	13	18	21	46	14	42	31	20	7	24	25	10
5	NORMAL	19	42	29	21	25	17	14	32	29	7	15	40	18	95	24	15	16
5	KUNIN	45	43	14	14	24	10	19	28	29	26	55	78	17	54	25	25	10
5	PECH	26	29	20	14	27	15	21	26	24	22	22	72	37	27	48	21	10
5	PECHCH	20	40	21	25	33	13	14	27	20	29	66	62	15	42	21	24	5
6	NORMAL	11	23	14	20	34	13	24	31	31	12	13	26	54	106	47	15	20
6	KUNIN	20	17	17	33	46	21	24	23	14	27	51	47	21	48	41	44	23
6	PECHCH	27	12	17	11	22	2	42	21	21	19	31	16	27	21	13	21	10
6	PECHCH	10	9	17	19	42	2	16	31	33	15	30	53	17	15	6	15	7

Tabelle: VI

ZUSAMMENFASSUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE 2,3,4 (MÄTTEN) UND 4,5 (MEERSCHNEIENEN)

MITTELWERTE

GRUPPE	DMAP	FDP	MYR	G6P	F6P	ATP	ADP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	G6/F6	FD/F6	AT/AD	LA/PA	AN
NORMAL	93	173	273	842	161	15796	5400	833	22095	12576	3115	38.9	6.5	1.9	5.0	51.0	19826
KONTROL	144	332	222	815	141	11165	4860	913	6113	31447	6464	52.2	6.6	2.0	3.0	153.9	17037
PECH	114	291	171	683	92	10368	5001	1348	5301	31569	7724	76.7	7.8	3.6	2.0	180.0	16982
PEAK	129	308	194	837	142	12434	4952	1358	8809	33830	6852	70.6	5.8	2.2	2.9	180.0	18751
PECHCH	179	368	358	1172	168	17903	2895	1543	28842	10594	3921	46.6	7.1	1.2	3.4	391.2	17779
PECHCH	189	280	265	2403	444	12403	4305	506	3567	34438	5942	37.6	5.5	0.8	2.8	338.8	17212
PECHCH	170	363	207	743	110	15963	5336	1368	18201	40596	6797	54.0	7.1	3.6	2.2	299.4	17785
HEAK	144	324	287	1930	153	11358	4784	1779	5760	31539	7711	59.3	6.9	2.7	2.8	337.6	17320
ADCH	118	315	196	915	134	12671	4716	1062	7020	25555	7022	63.5	7.0	2.6	2.7	182.0	18485
ADAK	93	309	202	954	150	11949	4975	1152	5684	31809	8355	91.6	6.4	2.1	2.7	186.2	18469
NORMAL	109	162	427	356	51	16218	2862	1088	31526	12747	4016	44.9	6.9	4.4	6.2	391.4	19792
KONTROL	159	375	359	484	76	13448	4071	1292	13463	31754	5526	54.3	9.4	7.7	3.6	94.0	18632
PECH	108	267	357	662	78	14747	3615	1356	18002	37272	5673	77.9	8.3	3.6	3.0	117.6	19659
PECHCH	101	174	310	358	68	19164	2710	888	30793	11473	3589	44.2	6.1	2.7	7.5	39.2	22919
PECHCH	163	349	387	729	123	15978	4158	728	12423	22706	4553	34.0	6.9	2.4	4.3	69.0	20773
HECH	123	268	404	598	90	14611	4120	1182	13572	24459	6087	51.0	6.7	3.5	3.7	62.2	19913

S I G M A - E

GRUPPE	DMAP	FDP	MYR	G6P	F6P	ATP	ADP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	G6/F6	FD/F6	AT/AD	LA/PA	AN
NORMAL	48	106	130	565	101	2849	1155	301	7141	5935	1308	24	3	2	2	28	3470
KONTROL	54	128	79	523	74	3311	1211	457	3206	1779	3411	35	3	2	2	85	2860
PECH	40	70	47	226	36	3065	1700	537	1760	11957	128	33	2	2	1	85	1861
PEAK	41	109	42	316	39	2497	1361	733	5670	11285	3270	25	1	1	2	37	1943
PECHCH	64	46	31	398	49	1252	226	196	5206	6517	3362	58	2	0	1	31	203
PECHCH	65	53	88	367	325	2263	892	196	3420	15995	3227	27	1	0	0	70	1955
PECHCH	113	153	35	122	35	5094	898	267	7654	20560	3240	43	2	1	1	126	2574
HEAK	48	105	77	566	41	2501	1075	340	2346	14319	3497	37	1	2	1	77	2807
AUCH	50	46	83	277	34	1768	409	356	2210	5357	2722	34	2	1	1	158	1746
ADAK	24	29	77	158	10	1271	1661	621	1034	6819	2945	20	1	0	1	80	2786
NORMAL	66	163	250	153	19	2105	673	603	7124	3824	1246	31	3	1	1	29	2532
KONTROL	97	200	99	123	22	3325	1927	383	9163	15651	4573	64	4	1	1	40	2692
PECH	77	170	157	511	69	3477	1456	697	9969	12812	2334	77	6	3	3	53	2961
PECHCH	44	46	173	39	24	2270	670	201	3726	2411	970	26	1	1	2	11	2548
PECHCH	102	220	154	306	36	5163	1370	338	6468	6740	3287	22	4	1	1	28	3440
HECH	42	180	182	183	29	1911	774	556	4542	13273	5173	49	2	4	1	33	1164

Tabellen: VIII u. IX

ZUSÄTZLICHE ANMERKUNGEN DER VERSICHERTEN ZUSÄTZLICH (HAUSEN) UND 4,5 (MENSCHLICHE CHEN)

INDIVIDUELLE VERGLEICHUNGEN

DER MITTELWERTE BEZOGEN AUF DIE NORMALGRUPPEN

GRUPPE	UHP	FDP	PYR	G6P	F6P	ATP	ADP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	G6/F6	FD/F6	AT/AD	LA/PY	AV
NORMAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
KONTI	154	192	82	96	88	71	144	109	27	250	208	134	191	158	51	302	86
PECH	122	168	63	81	57	96	166	126	23	267	248	197	120	196	39	412	86
PEAK	104	178	71	99	86	74	146	163	38	269	220	182	88	132	57	354	95
PECHON	138	112	113	139	105	118	89	65	112	80	127	120	139	67	198	77	100
PECHCH	262	112	97	285	276	79	127	61	24	274	191	97	84	45	55	272	87
RECH	182	210	76	88	69	70	155	188	44	373	218	139	109	196	44	411	93
REAK	154	188	94	122	95	72	142	142	25	251	248	153	105	144	55	270	87
AUCH	117	182	72	109	83	60	140	127	31	203	225	163	107	138	54	357	93
ADAK	99	179	74	113	93	76	146	138	25	253	268	236	98	114	54	365	93
NORMAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
KONTI	345	232	84	136	110	83	163	119	43	249	138	121	136	173	57	239	94
PECH	99	165	84	186	174	91	147	125	57	292	141	174	120	80	81	299	108
PECHON	92	188	72	181	134	118	110	82	97	90	189	99	89	61	121	99	116
PECHCH	149	216	91	205	243	99	169	67	39	173	113	76	100	54	78	175	105
RECH	112	166	95	168	178	90	167	109	43	192	132	114	97	80	60	158	101

Tabelle: X

148 -

PRÜFUNG INDIVIDUELLE VERGLEICHUNGEN

DER MITTELWERTE BEZOGEN AUF DIE KONTI-HOLGRUPPEN

GRUPPE	UHP	FDP	PYR	G6P	F6P	ATP	ADP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	G6/F6	FD/F6	AT/AD	LA/PY	AV
NORMAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
KONTI	65	52	123	104	114	141	69	91	376	40	48	74	99	63	195	33	116
PECH	105	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
PEAK	79	88	77	84	65	93	115	115	88	107	119	147	118	124	178	136	100
PECHON	67	93	87	103	101	111	102	149	144	108	106	135	87	94	111	117	110
PECHCH	90	58	139	144	120	152	62	60	423	32	61	89	108	42	211	26	116
RECH	131	84	119	296	314	111	88	56	89	110	92	72	83	28	108	90	101
REAK	118	109	93	91	98	98	108	172	167	129	103	103	107	124	86	136	104
RECH	99	98	116	127	108	102	94	129	94	100	119	114	104	91	107	89	102
AUCH	76	93	88	113	95	113	97	117	115	81	109	121	106	87	108	108	108
ADAK	64	93	91	117	106	107	101	126	93	101	129	175	97	72	106	121	108
NORMAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
KONTI	69	43	119	73	91	121	61	84	234	40	73	83	74	58	174	42	106
PECH	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
PECHON	68	71	100	137	159	110	90	105	134	117	103	143	89	46	141	125	106
PECHCH	63	46	86	74	122	142	67	69	228	36	65	81	65	35	211	42	123
RECH	175	93	108	151	222	139	103	56	92	69	82	63	74	31	121	73	111
RECH	77	72	113	124	162	109	102	91	101	77	110	94	72	46	105	66	107

STANDTUBERFILIEN (SILUMAM-M)

DER PROZENTZAHLEN BEZOGEN AUF DIE NORMALGRUPPEN

GRUPPE	DMAP	FD	PHY	G6P	F6P	AIP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	G6/F6	FD/F6	AT/AD	LA/PA	AN
NORMAL	20	27	16	19	29	8	15	28	14	22	19	30	25	44	15	25
KUHTH	25	32	12	16	21	9	16	25	6	27	40	40	14	51	14	72
PECH	24	22	10	15	15	7	29	57	5	33	31	47	19	48	8	93
PEACH	28	42	11	24	13	11	20	56	19	59	66	40	8	51	25	51
PECHCH	56	22	50	39	25	7	7	18	42	88	122	24	20	11	54	1
PECHCH	35	15	16	136	116	7	7	16	77	52	35	18	14	5	82	7
RECH	91	67	10	11	16	15	20	24	25	122	79	83	18	77	14	186
REAK	31	36	17	41	30	10	29	25	6	69	60	46	9	64	16	91
ADCH	53	27	31	29	19	10	12	43	9	38	78	87	28	46	12	310
ADAK	23	14	29	17	9	7	40	67	4	44	77	46	13	15	21	128
NORMAL	31	52	30	23	20	7	14	29	13	17	39	21	85	9	28	7
KUHTH	46	69	12	19	23	11	22	50	15	57	58	76	28	82	11	54
PECH	39	59	29	49	32	12	33	36	18	56	32	95	47	37	28	75
PECHCH	36	23	20	10	43	11	22	17	8	15	18	51	18	19	30	24
PECHCH	54	78	21	54	50	12	32	18	12	33	47	28	40	21	13	46
RECH	27	79	17	36	40	8	22	36	19	73	97	82	17	58	12	59

Tabelle: XII

149

STANDTUBERFILIEN (SILUMAM-M)

DER PROZENTZAHLEN BEZOGEN AUF DIE NORMALGRUPPEN

GRUPPE	DMAP	FD	PHY	G6P	F6P	AIP	AMP	CP	LAC	GP	AG/DH	G6/F6	FD/F6	AT/AD	LA/PA	AN
NORMAL	15	14	20	20	58	11	10	25	52	9	22	23	28	29	8	10
KUHTH	16	12	12	15	13	5	11	23	24	15	23	30	14	32	26	8
PECH	15	12	12	15	14	10	20	34	17	21	15	35	16	30	15	7
PEACH	36	22	13	25	16	15	14	51	7	24	52	50	8	57	47	8
PECHCH	23	11	16	40	28	9	5	19	70	17	42	91	23	13	21	18
PECHCH	23	18	20	141	185	7	12	14	28	31	25	26	10	9	27	8
RECH	59	35	12	11	19	21	14	22	24	49	38	62	18	49	28	62
REAK	20	20	21	42	35	14	20	23	24	27	29	34	9	31	30	17
ADCH	34	14	37	30	22	14	8	39	52	15	38	65	27	29	24	103
ADAK	15	7	36	17	10	9	26	61	17	18	37	34	13	9	41	15
NORMAL	21	22	36	17	16	13	9	24	29	6	15	32	15	49	16	12
KUHTH	31	30	14	14	21	15	14	25	35	13	42	63	21	46	19	23
PECH	27	25	24	36	29	14	21	30	41	22	23	79	35	22	49	11
PECHCH	25	17	23	7	59	13	16	14	28	6	13	42	14	11	62	10
PECHCH	37	34	25	40	40	14	27	15	24	13	34	23	29	17	22	19
RECH	19	64	23	27	36	13	14	30	24	29	71	68	13	33	26	25

Tabelle: XIII

DER VORSCHREIBEN 2, 3, 6 (KATTEN) UND 4, 5 (KREISSEL, GÄHN)

441 KSI:HEINLICHKEI 1-4

VERGLEICH DER VERSUCHSGRUPPEN MIT DEN NORMALKRUPPEN (OBERE/AHL)

[illegible]

GRUPPE	DMAP	FDP	PYR	GGP	TOP	ATP	AMP	CP	LAC	GP	AS/DH	GG/16	FD/F6	AT/AD	LAPY	A
KÜWIM	0.003	0.007	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.017
	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
PECH	0.174	0.301	0.301	0.335	0.312	0.310	0.311	0.305	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.301
	0.377	0.374	0.378	0.362	0.371	0.370	0.370	0.370	0.370	0.370	0.370	0.370	0.370	0.370	0.370	0.370
PEAK	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007
	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
PECHC	0.223	0.311	0.453	0.592	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700
	0.004	0.001	0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
PECHCH	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
RECH	0.107	0.089	0.024	0.001	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.027
	0.023	0.039	0.096	0.177	0.169	0.169	0.169	0.169	0.169	0.169	0.169	0.169	0.169	0.169	0.169	0.169
REAK	0.112	0.082	0.243	0.334	0.478	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502	0.502
	0.067	0.058	0.163	0.255	0.373	0.373	0.373	0.373	0.373	0.373	0.373	0.373	0.373	0.373	0.373	0.373
AUCH	0.253	0.091	0.120	0.632	0.393	0.393	0.393	0.393	0.393	0.393	0.393	0.393	0.393	0.393	0.393	0.393
	0.032	0.034	0.061	0.063	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062	0.062
AUAK	0.065	0.070	0.140	0.136	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
KUWIM	0.123	0.009	0.341	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030
	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
PECH	0.962	0.110	0.385	0.007	0.002	0.214	0.353	0.299	0.072	0.000	0.043	0.178	0.443	0.679	0.218	0.000
	0.146	0.166	0.174	0.076	0.016	0.340	0.428	0.002	0.234	0.299	0.914	0.406	0.583	0.063	0.143	0.216
PECHCH	0.747	0.702	0.195	0.147	0.025	0.464	0.495	0.737	0.393	0.421	0.964	0.448	0.599	0.219	0.174	0.046
	0.100	0.008	0.343	0.009	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.023
PECHCH	0.137	0.029	0.619	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.915	0.768	0.590	0.035	0.001	0.072	0.780	0.012	0.736	0.042	0.527	0.288	0.173	0.619	0.1174	0.449
PECH	0.277	0.192	0.061	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.020	0.027	0.037	0.145	0.015	0.194	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

G Literaturverzeichnis

- ATKINSON (1966) Regulation of enzyme activities.
Annual Reviews of Biochemistrise I, 103
- BAUEREISEN (1967) Lehrbuch der Physiologie von W. D. Keidel.
Thieme Verlag.
- BEISENHERZ, G., F. W. Koos, A. Schüle, I. Gebauer, R. Barisch und
R. Frode (1960)
Das Schicksal des 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperikino-
pyrimido(5,4-d)pyrimidin im menschlichen und tierischen
Organismus. Arzneim.-Forsch. 10, 307.
- BERGMAYER, H. U., H. J. Hohorst, W. Lamprecht, Ph. Stein und H. Adams
(1962) Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie.
- BERNE, R. M. (1963) Cardiac nucleotides in hypoxia: possible
role in regulation of coronary blood flow.
Amer. J. Physiol. 204, 317.
- BETZ, E. und H. Benzing (1963)
Zum Mechanismus der Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-
4,8-dipiperidinopyrimido(5,4-d)pyrimidin auf die Myocard-
Durchblutung. Arzneim.-Forsch. 13, 702.
- BRETSCHNEIDER, H. J. (1963) Pharmakotherapie coronarer Durchblu-
tungsstörungen mit kreislaufwirksamen Substanzen.
Verh. deutsch. Ges. innere Med. 69, 583.
- BRETSCHNEIDER, H. J., A. Frank, U. Bernard, K. Kochsiek und F. Scheler
(1959) Wirkung eines Pyrimidinopyrimidin-Derivates auf
die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels. Arzneim.-
Forsch. 9, 49.
- BRETSCHNEIDER, H. J. (1961) Sauerstoffbedarf und -versorgung des
Herzmuskels. Verh. deutsch. Ges. Kreisl.-Forsch 27, 32.
- Bretschneider, H. J. (1962) Methoden zur Messung der Durchblutung
mit einem hohen zeitlichen Auflösungsvermögen.
Kreislaufmessungen, 3. Freiburger Kolloquium, München.
- BRETSCHNEIDER, H. J. (1964) Überlebenszeit und Wiederbelebungs-
zeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie.
Verh. deutsch. Ges. Kreisl.-Forsch 30, 11.

- BÜCHER, Th. und M. Klingenberg (1958) Wege des Wasserstoffs in der lebenden Organisation. Angew. Chemie 70, 552.
- BUSSINGER, B. (1969) Med. Dissertation, Marburg.
- DENISON, A. B., M. P. Spencer und H. E. Green (1955) A square-wave electromagnetic flowmeter for application to intact blood vessels. Circ. Rés. 3, 39.
- DEUTICKE, B. und E. Gerlach (1966) Abbau freier Nucleotide in Herz, Skelettmuskel, Gehirn und Leber der Ratte bei Sauerstoffmangel. Pflügers Arch. ges. Physiol.
- DÖRING, H. J. und H. Kammermeier (1961) Verhalten der energiereichen Phosphate des Myocard bei unterschiedlichen Belastungsformen sowie bei verschiedenen Arten experimenteller Insuffizienz am Herz-Lungen-Präparat. Verh. deutsch. Ges. Kreislaufforsch. 27, 227.
- DÖRING, H. J. und H. Kammermeier (1964) Die reversible Verminderung des Herztonus durch Ausschaltung sympathischer Überträgerstoffe. Pflügers Arch. ges. Physiol. 281, 28.
- DOLL, E., J. Keul und A. Brechtel (1966) Einfluß hoher Dosen von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf die Coronar-Durchblutung. Z. Kreislaufforsch. 55, 1076.
- GERLACH, B. und B. Deuticke (1963) Bildung und Deutung von Adenosin in dem durch O₂-Mangel geschädigten Herzmuskel unter dem Einfluß von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin. Arzneim.-Forsch. 13, 48.
- GERLACH, E., B. Deuticke und R. H. Dreisbach (1963) Der Nucleotid-Abbau im Herzmuskel bei O₂-Mangel und seine mögliche Bedeutung für die coronare Durchblutung. Naturw. 50, 228.
- GERLACH, E. und B. Deuticke (1964) Biochemische Aspekte der adenosinbedingten Coronardilatation. Kreislaufmessungen, 4. Freiburger Kolloquium.
- GERLACH, E. und B. Deuticke (1966) Vergleichende Untersuchungen über die Bildung von Adenosin im Myokard verschiedener Tierspecies bei Sauerstoffmangel. Klin. Wschr. 22, 1307.
- GRABNER, G., F. Kaindl und O. Kraupp (1959) Die Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf Herztätigkeit und Coronarkreislauf narkotisierter Hunde. Arzneim.-Forsch. 9, 45.

- HOCKERTS, T.H. und G. Bogelmann (1957): Untersuchungen über die Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-(5,4-d)pyrimidin auf Herz und Kreislauf. *Arzneim.-Forsch.* 9, 47.
- IMAI, S., A.L. Riley und R.M. Berne (1964): Effekt of ischemia on adenine nucleotides in cardiac and skeletal muscle. *Circ. Res.* 15, 443.
- KADATZ, R. (1959): Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweiternden Substanz 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-(5,4-d)pyrimidin.
- KAMMERMEIER, H. und D. Karitzky (1964): Verhalten von ATP und Kreatinphosphat bei Wiederbelebung des Myocards nach länger dauernder Asphyxie. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 278, 101.
- KAMMERMEIER, H. (1964): Verhalten von Adenin-Nucleotiden und Kreatinphosphat im Herzmuskel bei funktioneller Erholung nach länger dauernder Asphyxie. *Verh. Dtsch. Des. Kreislaufforschung* 30, 206.
- KEUL, J., E. Doll, M. Friedemann und H. Reindell (1967): Einfluß hoher Dosen 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-(5,4-d)pyrimidin auf die Substrataufnahme des menschlichen Herzens. *Arzneim.-Forsch.* 17, 1503.
- KEUL, J., E. Doll, M. Friedemann und H. Reindell (1968): Der Einfluß von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-(5,4-d)pyrimidin auf den Aminosäure-Stoffwechsel des menschlichen Herzens. *Arzneim.-Forsch.* 18, 78.
- KOCS, J., G. Seisenherz und R. Markisch (1959): Die Eliminierung von Adenosin aus dem Blut unter dem Einfluß von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-(5,4-d)pyrimidin und Papaverin. *Arzneim.-Forsch.* 9, 47.
- KREYSZIG, E. (1965): Statistische Methoden und ihre Anwendung. Vandenhoeck und uprecht, Göttingen.
- KÜBLER, W. und H.J. Bretschneider (1964): Kompetitive Hemmung der katalysierten Adenosindiffusion als Mechanismus der coronarerweiternden Wirkung eines Pyrimidino-pyrimidin-Derivates. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 280, 141.
- KUNZ, W., W. Schmid und M. Siess (1962): Untersuchungen zur Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d)-pyrimidin auf den Herzstoffwechsel. *Arzneim.-Forsch.* 12, 1098-1109.

- KUNZ, W., E. Mueller und M. Siess (1963): Die Verteilung von 2,6-Bis (diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-(5,4-d)pyrimidin im Organismus und in der Herzmuskelzelle von Ratten und Meerschweinchen. *Arzneim.-Forsch.* 13, 179.
- LAMPRECHT, W., G. Michal und S. Nägele (1961): Der Stoffwechsel des **hypoxischen** und anoxischen Herzmuskels. *Klin. Wschr.* 39, 358.
- LAUDAHN, G. (1961): Die Wirkung von Persantin® auf Herzmuskel-Sarkosomen. *Experientia* 17, 415.
- LOCHNER, W. und S. Oswald (1964) Eine elektromagnetische Stromuhr zur Messung des Coronarsinusausflusses. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 281, 305.
- LÜTHY, E. und J. R. Bing (1963): The effect of a heart extract on the coronary blood flow and myocardial oxygen consumption in dogs. *Cardiologia* 43, 391.
- MENGE, H. E. und R. Kadatz (1959): Beziehungen zwischen Konstitution und gefäßerweiternder Wirkung von Pyrimido (5,4-d) pyrimidin-Derivaten. *Arzneim.-Forsch.* 9, 476.
- QUADBECK, E., B. Claver und G. Minet (1963): Einfluß von Stimulation und Antidepressiva auf das Höhen-EEG der Ratte. *Arzneim.-Forsch.* 14, 563.
- SCHIMERT, G. (1965): Therapie der Herz- und Gefäßkrankheiten mit Organextrakten. *Therapiewoche* 15, 1, 20.
- SCHMITT, G. und W. H. Hauss (1967): Über die protektive Wirkung von Koronargefäßkollateralen. *Arzneim.-Forsch.* 17, 959.
- SCHOEN, H. R., R. Voss und W. Kunz (1967): Pharmakologische Beeinflussung der Hypoxietoleranzzeit des Herzens in Normothermie. *Langenb. Arch. klin. Chir.* 319,
- SCHOLTHOLD, J., W. D. Bussmann, W. Lochner: (1965): Untersuchungen über die Coronarwirksamkeit des Adenosin und der Adenosinnucleotide sowie ihre Beeinflussung durch zwei Substanzen mit starker Coronarwirksamkeit. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 285, 274.
- SIESS, M. (1961): Untersuchungen zur Beeinflussung des Energiestoffwechsels am erschöpften Herzvorhofpräparat. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* 27, 259.
- SIESS, M. (1962): Funktion und Energiestoffwechsel des erschöpften Herzmuskels unter der Wirkung von Dipyridamol. *Arzneim.-Forsch.* 12, 683.

- THORN, W. (1961): Metabolitkonzentrationen im Herzmuskel unter normalen, hypoxischen und anoxischen Bedingungen. Verh.Dtsch.Ges.Kreislaufforsch. 27, 76.
- VOSS, R. und H.R.Schoen (1965): Verlängerung der Kreislaufunterbrechung in Normothermie durch pharmakologische Vorbehandlung. Thoraxchirurgie 13, 29.
- VOSS, R. und H.R.Schoen (1966): Pharmakologische Stoffwechselbeeinflussung zur Verlängerung der Wiederbelebenszeit bei Sauerstoffmangel in Normothermie. Helgoländer wiss.Meeresunters. 14, 407.
- WEZLER, K. (1961): Die von der Dosis abhängige Wirkung des 2,6-Bis (diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-(5,4-d)pyrimidin auf die Dynamik des isolierten, spontan schlagenden Kaltblüterherzens. Arzneim.-Forsch. 11, 943.
- WILLIAMSON, J.R. (1964): Inhibition of glycolysis by pyruvate in relation to the accumulation of citric acid cycle intermediates in the perfused rat heart. Nature 206, 1171-73.
- WILLIAMSON, J.R. (1965): Glycolytic control mechanisms. J.biol.Chem. 240, 2308-2321.
- WILLIAMSON, J.R. (1965): Possible role of citrate in the control of Epinephrine-Stimulated Glycogenolysis in Rat Heart. Nature 206, 473-475.
- WARBURG, O. (1948): Wasserstoffübertragende Fermente. Verlag Dr. W. Saenger Berlin.
- WOLLENBERGER, A., O.Ristan und G.Schoffa (1960): Eine einfache Technik der extrem schnellen Abkühlung größerer Gewebestücke. Pflügers Arch. ges.Physiol. 270, 399.

Meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. Schmid danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten am Pharmakologischen Institut, für die Anregungen und für die Durchsicht der Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Kunz für seine freundliche Hilfe bei der Durchführung der Versuche und bei der Anfertigung der Arbeit, sowie für die Übernahme des Correferates.

Mein Dank gilt auch Herrn P. Zöbel, Mathematiker an der Zentralen Rechenanlage der Universität, für seinen Rat und für die Erstellung der Computer-Programme.

L e b e n s l a u f

Am 16. Mai 1935 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Otto Reichwein und seiner Ehefrau Gertrud geborene Krause in Schlitz/Hessen geboren. Von 1941 bis 1946 besuchte ich die Volksschule in Schlitz und anschließend bis 1953 das dortige Realgymnasium. Die Oberstufe absolvierte ich an der Winfriedschule in Fulda.

Nach bestandener Reifeprüfung begann ich im Sommersemester 1956 mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität zu Marburg. Mit Beginn des Wintersemester 1956/57 ließ ich mich für Medizin einschreiben; ich besuchte jedoch weiterhin zahnmedizinische Vorlesungen und Kurse. 1959 bestand ich, am 29.4. die ärztliche und am 14.10. die zahnärztliche Vorprüfung. Nach zwei Semestern Studium an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München kehrte ich nach Marburg zurück, wo ich am 22.2.1963 das medizinische Staatsexamen ablegte. Anschließend studierte ich noch drei Semester Zahnheilkunde und beendete mein Studium am 20.11.1964 mit dem zahnmedizinischen Staatsexamen.

Von Januar 1965 bis Juni 1966 war ich als zahnärztlicher Assistent in der Praxis meines 1964 verstorbenen Vaters tätig. Mitte Oktober 1966 begann ich im Pharmakologischen Institut der Universität Marburg mit den Versuchen für die vorliegende Arbeit. Seit Januar 1968 bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitäts-Klinik und an der Universitäts-Frauenklinik in Marburg tätig.

Nach Erlangung meiner ärztlichen Approbation beabsichtige ich mit der Weiterbildung zum Facharzt für Kieferchirurgie zu beginnen.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren und Dozenten

in Marburg: Beckmann, Beermann, Berendes, Bock, Braun-
Falco, Brück, Bücher, Dimroth, Exner, Förster,
Gross, Hamm, Hartmann, Heerfahrdt, Heite,
Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Hildebrandt,
Huber, Jakob, Janke, Kessel, Kurz, Lang,
Linneweh, Linzbach, Mahr, Maurath, von Manger-
König, Meyer, du Mesnil de Rochemont, Müller,
Neubauer, Niessing, Nieth, Pantke, Petry,
Pfütz, Pirson, Prinz, Reichmann, Rollhäuser,
Schmid, Schölmerich, Schultz, Schwaiger, Seidel,
Siegert, Siess, Stave, Streicher, Vogt,
Walcher, Würterle.

in München: Ascher, Bodechtel, von Braun-Behrens, Büngeler,
Dietrich, Dontenwill, Eyer, Fick, Glockengießer,
Grill, Heiss, Ley, Meyer, Schug-Kösters, Zenker.

